

THÈSE

397

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Bernard-Pierre DANDRES

né le 18 Août 1939 à Champ sur Drac (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le :

INTERET THERAPEUTIQUE DE L' ASSOCIATION
D' UN ANTIPEPTIQUE POLYSACCHARIDE SOUFRE
ET D' UN ANTICHOLINERGIQUE

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.),
BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de),
GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.),
LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.),
MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-
DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.),
STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports ..	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOYON (A.)
-	DJOURNO (A.)

Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
-	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	(DEJOURS (P.)
	(SCHERRER (J.)
	(KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	(GOUGEROT (L.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

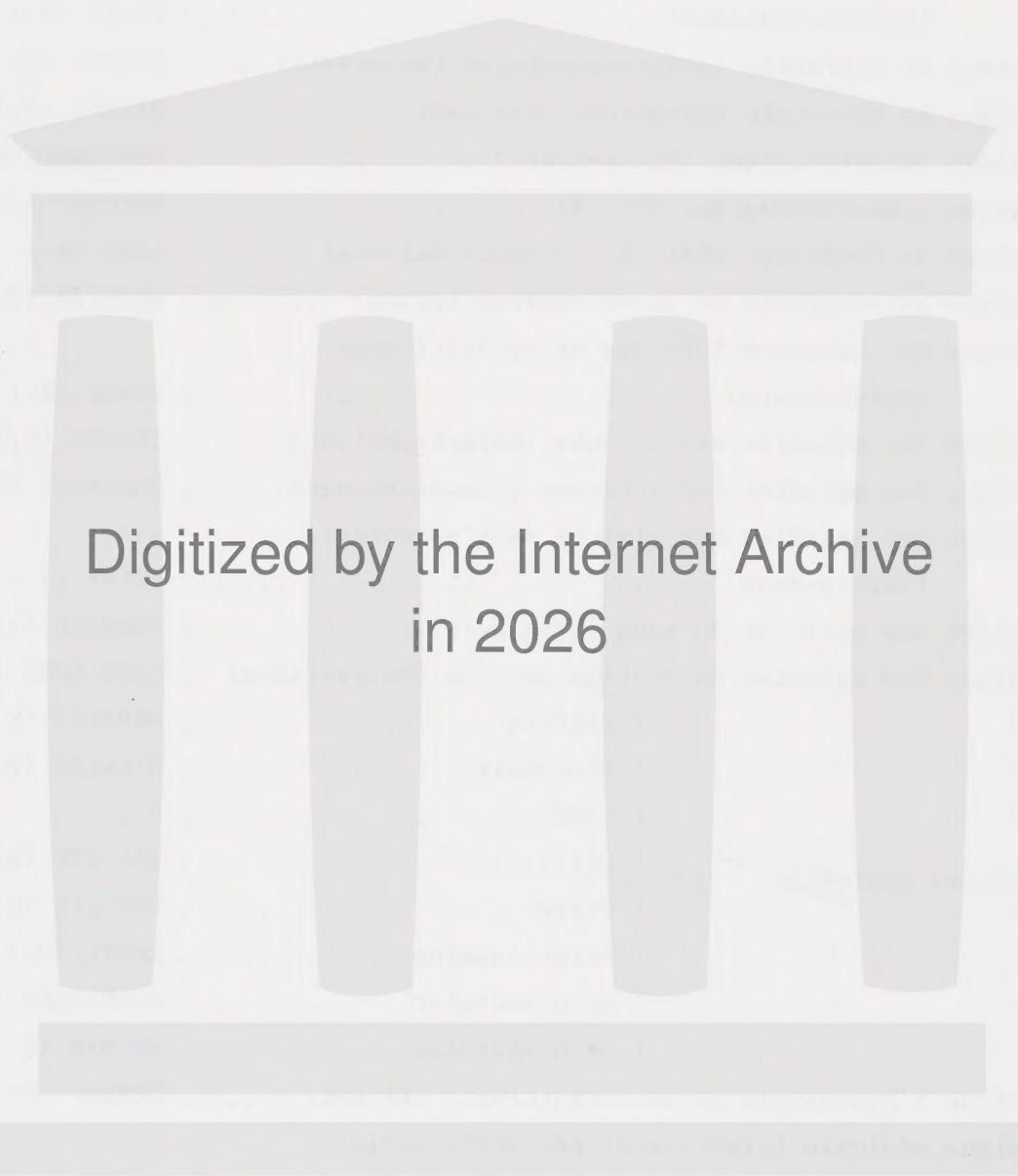
2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	MM.
(Cochin	MERLE d'AUBIGNE (R.)
(Foch	PADOVANI (P.)
(Beaujon	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	
(Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
(Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	
(Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..	CASTAIGNE (P.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	N...
Cliniques médicales	
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	CONTE (M.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale	
(Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des	
maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554022_0016

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

Hématologie	(ANDRE (R.)
	(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(CAROLI (J.)
	(DREYFUS (B.)
	(GROSSIORD (A.)
Médecine	(LAMBLING (A.)
	(LAUNAY (Cl.)
	(PAYET (M.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	(POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	(ROYER (P.)
	(KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)

Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.)
	(GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	(
Conservateur du Musée d'Histoire de la	(M. le Docteur HAHN (A.)
Médecine	(
Conservateurs	(Mlles DUMAITRE (P.),
	(LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
	(Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Bibliothécaires	(Mlles DUROZOY (M.-F.),
	(ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTERET THERAPEUTIQUE DE L'ASSOCIATION

D'UN ANTIPEPTIQUE POLYSACCHARIDE SOUFRE

ET D'UN ANTICHOLINERGIQUE

A ma femme et à mes enfants,

A mes parents et à mes beaux-parents,

A tous les miens,

Et à mes amis.

A Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY

Professeur de la chaire de clinique
d'hydrologie et climatologie

Médecin des hôpitaux.

Il nous a fait le grand honneur
de présider notre thèse,
qu'il veuille bien recevoir
l'expression de notre respectueuse
reconnaissance.

A notre Jury de Thèse

Nous le remercions de l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant de
nous juger.

Au Professeur ROUX

Médecin-chef de l'hôpital maritime
de Sainte-Anne à TOULON.

Il a bien voulu nous accueillir dans
son service.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression
de notre reconnaissance.

Au Professeur agrégé HERNE

de l'hôpital maritime de Sainte-Anne à TOULON.

Nous tenons à le remercier pour
l'aide précieuse qu'il nous a apportée.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.

Au Docteur Jacques ROULLIER

Médecin-chef de l'hôpital de LISIEUX.

Il nous a fait bénéficier pendant
un an de sa grande expérience, de
l'étendue de ses connaissances,
de sa bienveillance.

Qu'il veuille bien recevoir
l'expression de notre plus vive
gratitude.

A mes maîtres des Hôpitaux et de la
Faculté de Paris.

P L A N

Première partie

I - Introduction

II - Généralités

Classification des substances anti-ulcéreuses :

- 1 - Les antispasmodiques, antisécrétoires
- 2 - Les antispasmodiques purs
- 3 - Les médicaments anti-acide
- 4 - Les anti-peptiques
- 5 - Les anti-ulcéreux à action centrale
- 6 - Les traitements de fond

III - Etude pharmacologique, toxicologique et tératogène

1 - Propriétés du bromure de propanthéline

- A - Pharmacologie
- B - Toxicité aiguë
- C - Toxicité chronique

2 - Propriétés du 8116 CB

- A - Constitution chimique
- B - Propriétés physiques
- C - Action antipeptique et anti-ulcéreuse
- D - Autres actions pharmacologiques
- E - Toxicité

3 - Toxicité aiguë et chronique du FH 116 A

IV - Indications et contre-indications du FH 116 A

Deuxième partie

Etude clinique du FH 116 A

- I - Protocole expérimental
 - A - Choix des malades
 - B - Méthodes d'étude
 - 1°) Conduite thérapeutique
 - 2°) Surveillance du traitement
- II - Observations
- III - Analyse des résultats
 - 1 - Résultats globaux
 - 2 - Analyse des résultats selon les affections traitées
 - 3 - Tolérance du FH 116 A
- IV - Indications et contre-indications
- V - Conduite et surveillance du traitement

Conclusions

PREMIERE PARTIE

I - INTRODUCTION

La gamme de produits que nous offre la thérapeutique anti-ulcéreuse étant particulièrement vaste, nous débuterons notre étude par une classification schématique de ces différents produits, classification faite d'après leur mode d'action théorique.

Connaissant les propriétés du bromure de propanthéline à savoir : son action réductrice de la sécrétion gastrique, de la motilité gastrique et son rôle anti-acide, il nous a semblé intéressant d'y associer un polysaccharide soufré dont nous présenterons une étude pharmacologique, toxicologique et tératogène, et qui se révèle comme ayant d'intéressantes propriétés anti-peptiques et anti-ulcéreuses.

Cette association ayant une activité pharmacodynamique assez vaste, il nous a paru intéressant de l'étudier comme traitement des ulcères gastro-duodénaux, des gastrites et des troubles fonctionnels dont la pathogénie fait intervenir de nombreux facteurs.

Cette association a été réalisée dans le FH 116 A qui fait l'objet de notre étude.

II - GENERALITES

La maladie ulcéreuse est peut-être celle qui, de toute la pathologie, a prêté aux plus nombreux essais thérapeutiques, probablement du fait des incertitudes qui planent encore sur la pathogénie de cette maladie.

En dehors des facteurs locaux d'autodigestion peptique favorisée par l'hyperchlorhydrie de la muqueuse, d'autres facteurs plus généraux interviennent probablement :

- facteurs vasculaires (ischémie locale)
- facteurs histaminiques : on a produit expérimentalement des ulcères histaminiques chez l'animal.
- facteurs allergiques, endocriniens ou nerveux : que l'on invoque une atteinte du système neuro-végétatif ou un phénomène psychosomatique.

La grande variété des médicaments anti-ulcéreux proposés peut être classée en fonction des arguments expérimentaux qui permettent d'invoquer les facteurs ulcérogènes mentionnés plus haut.

Classification schématique

1 - Les anti-spasmodiques anti-sécrétoires

- A - Les parasympholytiques, qui comprennent les dérivés de la belladone :
 - Teinture de belladone
 - Atropine, non dépourvue d'effets secondaires, ce qui a fait utiliser son dérivé aminoxydé la Génatropine° avec laquelle, sécheresse de la bouche, mydriase et tachycardie sont moins importantes.
 - Le sulfate neutre d'atropine associé au bromure de sodium et bromure de calcium (Antal°, dibromuré d'atropine) possède un effet retard et renforcé.
 - Gastrosédy1° contient de la codéine.

B - Les anti-cholinergiques de synthèse

Ils présentent les effets utiles de l'atropine, les effets secondaires indésirables étant atténués.

Ils inhibent la motricité gastro-duodénale et agissent sur la sécrétion gastrique en diminuant son volume et son acidité. Il est important de signaler que l'action anti-sécrétoire est brève, elle dure 2 à 3 heures après la prise de l'anti-cholinergique.

De nombreux anti-cholinergiques ont en commun un groupement ammonium quaternaire :

- Probanthine°
- Antrényl°
- Immétropan°
- Prantal°
- Monodral°
- Traline°

Piptal° et Cantil° sont dérivés des pipéridols.

D'autres ont une formule totalement différente, tels que :

- Palérol° ou tropenziline
- Priamide° ou isopropamide iodure.

2 - Les antispasmodiques purs

- Le Méthiospasmyl° sans effet atropinique, anti-sécrétoire et ganglioplégique ; il présente une action anticontracturante isolée.
- Le Primpéran° ou métoclopramide, a une action élective sur les manifestations fonctionnelles pathologiques de la sphère digestive.
- Le Buscopan°, spasmolytique de synthèse, parasympholytique sans action antisécrétoire, possède une action antalgique modérée, sans toxicité ; pour n'en citer que quelques-uns.

3 - Les médicaments anti-acide

Les uns visent à neutraliser l'acide chlorhydrique en excès :
ce sont les préparations alcalines et calciques

- Bicarbonate de sodium
- Carbonate de calcium
- Carbonate de magnésium

laissés de côté à cause des inconvénients certains qu'ils
présentaient :

hypersécrétion réactionnelle
accidents d'alcalose
néphro-calcinose.

Doit être classé à part :

- Gastramine° qui associe : . la carbamide, urée de synthèse, qui en présence de l'uréase gastrique protège la muqueuse contre l'acidité du suc gastrique et possède de plus un pouvoir cicatrisant.

- . Anhydride carbonique qui neutralise l'alcalinité du milieu en présence d'anhydrase carbonique.

- . Citrate de sodium possédant un pouvoir tampon et une action sur la motricité gastrique.

Cette triple association crée une véritable protection chimique de la muqueuse.

4 - Les antipeptiques

Ce chapitre s'est longtemps limité à la mucine préparée à partir du mucus gastrique dont le rôle est de protéger la muqueuse contre l'attaque chlorhydrique mais aussi contre la protéolyse peptique. Il était difficile d'obtenir des mucines gastriques pures, neutres, non digestibles et facilement absorbables. Très récemment, ont été mises au point des corps doués d'une activité antipeptique indiscutable : les polysaccharides qui forment un film protecteur solide qui adhère à la paroi gastrique et reproduisent le tapis-sage physiologique réalisé par le mucus gastrique ; ils se combinent à la pepsine et l'inhibent franchement pendant 1 à 2 heures. Leur administration ne comporte aucun inconvénient, il est préférable de les administrer à distance des repas car ils auraient tendance à se combiner aux protéines alimentaires.

On peut citer :

- L'Ebimar°

- Le 8116 CB qui associé à la probanthine forme le FH 116 A qui fait l'objet de notre étude.

5 - Les anti-ulcéreux à action centrale

Leur action centrale se justifie par le fait que l'ulcère peut, dans certains cas, être considéré comme le reflet clinique de la maladie psychosomatique. De ce groupe citons :

- Le Libratar° ou dichlorhydrate de chlorbenzoxamine.
- Le Librax° qui associe un anxiolytique et sédatif : le chlordiazépoxide à un anticholinergique : le bromure de clidinium.
- Le Diglium°.

6 - Les traitements de fond

Les médicaments utilisés comme traitement de fond reposent chacun sur une base pathogénique différente, sont utilisés :

- Les hydrolysats de protéine.
- L'histidine : Laristine°.
- L'histamine à doses infimes dans le but de désensibiliser l'organisme : Théramine°, Histamyl°.
- Les antihistaminiques.
- Sérum de convalescent et gamma-globuline.
- La protéinothérapie qui augmente le pouvoir anti-peptique du sang et entraîne une hypersécrétion de mucus, citons :
 - . Lactoclase°
 - . Peptone de caséine
 - . Stapolysat° : autolysat microbien.
- Désinfiltrants et cicatrisants :
 - . Oxyferriscorbone° : complexe ferrique des acides déhydroascorbique et alloxanique.
 - . Vitamine C par voie parentérale.

On a proposé aussi l'organothérapie : extraits totaux d'estomac et d'intestin, aux résultats controversés :
- Robuden°.

Pour mémoire, citons l'hormonothérapie : certains auteurs ont préconisé la désoxycorticostérone associée à la vitamine C, ce qui paraît surprenant étant donné le pouvoir ulcérigène de la désoxycorticostérone. La folliculine a été prescrite sous forme de benzoate d'oestradiol associée à la testostérone ; on se fondait sur l'activité antispasmodique, hypo-acidifiante et vaso-dilatatrice de la folliculine ; les inconvénients paraissent supérieurs aux avantages. Le méthallenoestrol a donné des résultats intéressants mais au prix de quelques troubles génitaux.

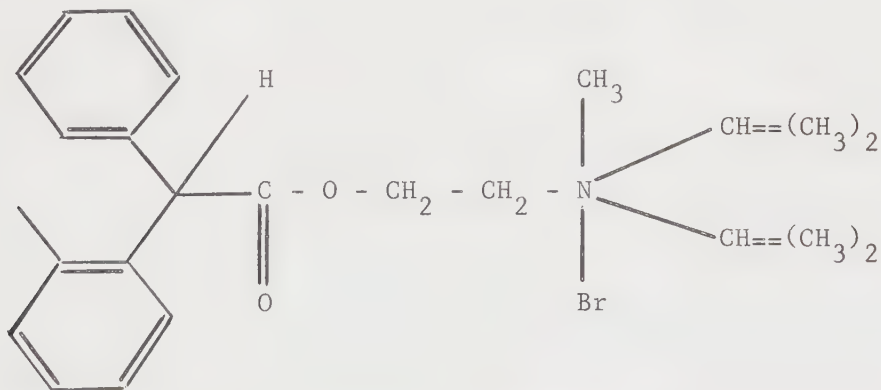
En marge de la pharmacopée classique et à mi-chemin de la chirurgie, il faut citer la congélation gastrique pour traitement des ulcères duodénaux. Cette technique consiste à faire passer sur la muqueuse gastrique un liquide à une température de -17° à -20° qui abaisse la température de la muqueuse entre 0 et 15° . Il se produit une dépression de la sécrétion chlorhydrique des glandes fundiques au prix d'altérations histologiques minimales et réversibles. La baisse de la sécrétion serait due à la vagotomie et à la sympathectomie partielle et temporaire provoquées par l'action des basses températures sur les fibres nerveuses terminales de la muqueuse. Cette méthode présente un risque d'apparition de méloena dû à un ulcère gastrique provoqué.

III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE, TOXICOLOGIQUE ET TERATOGENE

Après cette classification schématique qui nous permet de situer le FH 116 A d'une façon assez précise puisqu'il s'agit de l'association d'un anticholinergique déjà connu : le bromure de propanthéline et d'un antipeptique polysaccharide soufré, semi-synthétique, le 8116 CB, nous voudrions rappeler brièvement les principales propriétés de chaque constituant.

1 - Propriétés du bromure de propanthéline

La propanthéline est un composé de synthèse dérivé d'un ammonium quaternaire, le bromure de méthanthéline, dont on connaît l'activité dans le traitement des poussées ulcéreuses et des troubles d'origine para-sympathique. La propanthéline est, elle aussi, utilisée sous forme de bromure. Sa formule chimique est la suivante :



C'est le métho-bromure d'une amine quaternaire, le bromométhylate de - diisopropyl - amino - éthyl - carboxy - 9 - xanthène, qui, expérimentalement est 2 à 5 fois plus actif que le bromure de méthanthéline.

La propanthéline est une poudre blanche, cristalline, très soluble dans l'eau et les sécrétions digestives.

A - Pharmacologie

La propanthéline a fait preuve, sur le plan expérimental, d'une activité anticholinergique nette, tant sur les effecteurs para-sympathiques que sur les relais ganglionnaires, à des taux très inférieurs aux doses toxiques.

1° - Action atropinique : La probanthine, par voie intraveineuse, à la dose de 0,1 mg/kg, chez le chat anesthésié, empêche l'effet hypotenseur de l'acétylcholine. Elle abolit l'hypotension, la bradycardie et la paralysie du centre respiratoire, induites par la prostigmine. Vis-à-vis du spasme que provoque l'acétylcholine sur l'iléon de lapin, la propanthéline a une action 3 fois et demie plus marquée que celle de l'atropine et environ 5 fois plus grande que celle de la méthanthéline.

2° - Blocage ganglionnaire : La propanthéline a une activité à peu près égale à celle du bromure de tétraéthylammonium et environ 1 fois et demie supérieure à celle de la méthanthéline. Elle provoque le blocage ganglionnaire du système nerveux autonome sympathique et para-sympathique.

La propanthéline agit également sur les terminaisons nerveuses post-ganglionnaires para-sympathiques.

Elle a donc un effet antagoniste puissant sur le para-sympathique alors que son action sur le sympathique est moins marquée.

3° - Effet neuro-inhibiteur : Un effet neuro-inhibiteur net de type curarisant peut être obtenu sur le muscle strié, par injection intraveineuse à dose toxique, mettant en évidence l'action anticholinergique de la propanthéline au niveau des plaques terminales des nerfs moteurs.

4° - Activités pharmacologiques diverses : Chez le chien ou le chat anesthésié, la propanthéline, à des doses inférieures à 0,8 mg/kg administrées par voie intraveineuse, n'a pas d'action nette sur la tension artérielle. Une baisse transitoire suit l'administration de doses plus élevées. Au-dessous de 1 mg/kg, l'électrocardiogramme du chien n'est pas modifié.

La propanthéline n'a que peu ou pas d'effet sur :

- l'excrétion rénale du chien ou du chat,
- la sécrétion biliaire du chat,
- la libération d'A.C.T.H. par l'hypophyse.

B - Toxicité aiguë

Par voie intra-péritonéale, la D.L. 50 chez la souris est de 73 mg/kg.

Par voie orale, elle est de 620 mg/kg.

Chez le rat la D.L. 50 est de 25 mg/kg par voie intraveineuse et de 1.080 mg/kg par voie orale.

C - Toxicité chronique

Chez des rats ayant reçu quotidiennement, pendant 9 mois, des quantités de propanthéline variant entre 1/10 et 1/3 de la D.L. 50, on n'a observé aucun signe de toxicité autre qu'un léger retard de croissance à la dose la plus forte.

L'examen macroscopique et histologique des viscères, chez les animaux sacrifiés au bout de 9 mois, n'a permis de déceler aucune anomalie attribuable au médicament.

En conclusion, nous pouvons dire que le bromure de propanthéline est un médicament doué d'une activité anticholinergique puissante et pratiquement dépourvu de toxicité. Quant à son application clinique, nous ne dirons que peu de choses de son activité thérapeutique, puisqu'il est couramment utilisé en pratique courante sous le nom de Probanthine° ; bornons-nous à rappeler qu'à la dose de 30 à 40 mg :

- il diminue le volume de la sécrétion gastrique et agit comme anti-acide ;
- il réduit la motilité gastrique.

La tolérance est excellente et les effets secondaires qu'il provoque sont du type de ceux observés avec l'atropine mais moins marqués à dose égale.

2 - Propriétés du 8116 CB

Le 8116 CB a été mis au point par un groupe de chercheurs qui ont effectué la préparation d'une grande variété de polysaccharides semi-synthétiques. Ces produits ont été testés de façon systématique sur le plan pharmacologique : activité anti-ulcéreuse, activité antipeptique, activité anti-hyaluronidasique, activité anticoagulante, activité sur le facteur clarifiant et la fragilité capillaire.

Le 8116 CB a été sélectionné pour ses propriétés anti-ulcéreuse et antipeptique particulièrement intéressantes.

A - Constitution chimique

Le 8116 CB est un sel disodique d'amylopectine sulfaté, son poids moléculaire est de l'ordre de $3,5 \times 10^7$, son contenu en sulfate est compris entre 14 et 17 %, son contenu en sodium est compris entre 11 et 12 %.

B - Propriétés physiques

Poudre blanche amorphe, hygroscopique mais stable à l'état sec, à la température ordinaire. Facilement soluble dans l'eau, le 8116 CB est insoluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther.

C - Action antipeptique et anti-ulcéreuse du 8116 CB

1° - Action antipeptique

In vitro, elle a été mesurée par une méthode à l'hémoglobine. La protéolyse de l'hémoglobine sous l'action de la pepsine est mesurée après un temps donné (2 h à pH 1,2). Le degré d'activité peptique est exprimé en terme de peptides contenant tyrosine et tryptophane. Une réduction de la densité optique par rapport aux contrôles, indique une inhibition de la protéolyse (activité antipeptique) et s'observe lorsque l'on incube hémoglobine et 8116 CB avec la pepsine.

Le 8116 CB a été testé à 3 doses, chaque expérience a été reproduite 5 fois de façon à pouvoir calculer avec chaque dose, le pourcentage moyen d'inhibition. La réponse s'inscrit selon une droite : l'activité antipeptique croît selon la concentration de 8116 CB. Des concentrations aussi faibles que 0,145 mg/ml inhibent encore de façon significative la protéolyse peptique. Dans le test standard, une solution de 0,4 mg/ml inhibe 30 % ($\pm$ 4 %) de l'activité peptique.

Le 8116 CB est donc à faible concentration un puissant inhibiteur de la pepsine in vitro ; l'action antipeptique in vitro n'est pas inhibée par l'adjonction de lait.

2° - Action anti-ulcéreuse in vivo

a) Prévention de l'ulcère peptique
(épreuve du rat de Shay)

Dans ces épreuves, le 8116 CB a d'abord été administré per os à l'aide d'une sonde gastrique. Il a été testé dans une épreuve de 5 heures et une épreuve de 19 heures.

Epreuve de 5 heures : Le 8116 CB a été donné à des doses allant de 5 à 25 mg par rat ; avec 10 mg le pourcentage de rats développant des ulcères et la sévérité des lésions (notées de 1 à 4) sont réduits. A la dose de 25 mg le 8116 CB prévient totalement l'apparition de tout ulcère. Dans cette épreuve de 5 heures, le volume de la sécrétion et l'acidité gastrique ne sont pas modifiés.

Epreuve de 19 heures : Le 8116 CB produit une réduction des ulcérations qui est fonction directe du taux administré. La dose minima effective est ici de 23 mg par rat.

Tout récemment le 8116 CB a été testé dans ce type d'épreuve par voie parentérale, intra-péritonéale et comparativement à d'autres polysaccharides soufrés. D'après les résultats préliminaires, le 8116 CB s'avère très actif à faible dose, prévenant totalement l'apparition des ulcérations et possédant une activité non seulement antipeptique mais également anti-acide et anti-sécrétoire.

b) Prévention de l'ulcère cortisonique chez le rat
(Méthode de Robert et Mézamis)

Les rats à jeun pendant 4 jours reçoivent de l'eau ad libitum ; ils reçoivent ensuite 4 mg de delta-cortisol par voie sous-cutanée, dose qui entraîne régulièrement des ulcères gastriques chez les animaux témoins. Le 8116 CB a été administré, dans l'eau de boisson à 5, 10, 20 mg/ml et par sonde gastrique à la dose de 50 et 100 mg par rat 3 fois par jour.

Le 8116 CB administré dans l'eau de boisson entraîne une réduction de l'index ulcéreux (incidence, nombre et gravité des ulcères) de 83 % avec la dose de 20 mg/ml.

Par sonde gastrique, le 8116 CB à la dose de 50 mg 3 fois par jour, produit une réduction importante de l'ulcérogenèse. Cette méthode a été utilisée pour comparer l'action anti-ulcéreuse du 8116 CB à celle des anti-acides : hydroxyde d'alumine et trisilicate de magnésium. Le 8116 CB est beaucoup plus actif que chacun de ces 2 produits : ceux-ci ne causent qu'une très légère réduction du nombre et de la sévérité des ulcères mais l'index ulcéreux n'est pas abaissé de façon significative par rapport aux témoins. L'action du 8116 CB n'est pas modifiée dans ce test lorsque le produit est administré dans le lait.

b) Prévention de l'ulcère cortisonique chez le rat
(Méthode de Robert et Mézamis)

Les rats à jeun pendant 4 jours reçoivent de l'eau ad libitum ; ils reçoivent ensuite 4 mg de delta-cortisol par voie sous-cutanée, dose qui entraîne régulièrement des ulcères gastriques chez les animaux témoins. Le 8116 CB a été administré, dans l'eau de boisson à 5, 10, 20 mg/ml et par sonde gastrique à la dose de 50 et 100 mg par rat 3 fois par jour.

Le 8116 CB administré dans l'eau de boisson entraîne une réduction de l'index ulcéreux (incidence, nombre et gravité des ulcères) de 83 % avec la dose de 20 mg/ml.

Par sonde gastrique, le 8116 CB à la dose de 50 mg 3 fois par jour, produit une réduction importante de l'ulcérogenèse. Cette méthode a été utilisée pour comparer l'action anti-ulcéreuse du 8116 CB à celle des anti-acides : hydroxyde d'alumine et trisilicate de magnésium. Le 8116 CB est beaucoup plus actif que chacun de ces 2 produits : ceux-ci ne causent qu'une très légère réduction du nombre et de la sévérité des ulcères mais l'index ulcéreux n'est pas abaissé de façon significative par rapport aux témoins. L'action du 8116 CB n'est pas modifiée dans ce test lorsque le produit est administré dans le lait.

Nous avons voulu vérifier l'action antipeptique chez l'homme, qui a déjà été l'objet d'une étude du Dr SUN, faite aux Etats-Unis, chez 33 malades atteints d'ulcère duodénal. Cet auteur avait obtenu une inhibition peptique après administration de doses variant entre 100 et 800 mg. L'effet inhibiteur avait dévié de 60 à 75 minutes. Les résultats les meilleurs ont été obtenus avec une posologie quotidienne de 500 mg, la dose de 100 mg ne provoquant pas d'inhibition significative.

En France, le Professeur BONFILS, à la suite de travaux qui se sont prolongés pendant 6 mois, constatait que le 8116 CB possède, comme les autres polypeptides, un pouvoir d'inhibition de la sécrétion gastrique, un pouvoir précipitant à l'égard des protéines et une action antipeptique.

Il a étudié de façon expérimentale l'action du 8116 CB administré per os sur la cicatrisation de l'ulcère de contrainte du rat, et il a pu observer dès le 2ème jour une action cicatrisante manifeste qui peut être rapprochée, dit l'auteur, du pouvoir couvrant très net que possède ce corps.

D - Autres actions pharmacologiques

1° - L'activité anticoagulante du 8116 CB a été recherchée in vivo et in vitro.

a) In vitro : Le 8116 CB en solution aqueuse a été additionné, sous diverses concentrations, à du sang de lapin fraîchement ponctionné. Le temps de coagulation a été comparé à celui obtenu avec des concentrations similaires d'héparine. Le 8116 CB prolonge in vitro le temps de coagulation ; son action est approximativement la moitié de celle de l'héparine.

b) In vivo : Administré par voie intraveineuse chez le chien, le 8116 CB est légèrement anticoagulant, mais beaucoup moins que l'héparine. Inactif sur le temps de coagulation à la dose de 2 mg/kg I.V., il allonge celui-ci pendant une durée de 2 heures lorsqu'il est administré à raison de 10 mg/kg. Administré par voie orale chez le lapin à la dose de 250 mg/kg, le temps de coagulation reste dans les limites de la normale. Par voie orale, le 8116 CB n'a pas d'action notable sur la coagulation.

2° - L'activité sur le facteur clarifiant a été recherchée chez le rat, 15 minutes après l'injection intraveineuse de SN 263 comparativement à l'héparine (test à l'édiol). Par voie intraveineuse le 8116 CB est très légèrement actif mais il est dans ce test beaucoup moins actif que l'héparine. Après administration orale, le 8116 CB est sans action sur le facteur clarifiant.

3° - Le 8116 CB a été comparé in vitro à l'Atropine ; il n'a aucune action sur le spasme intestinal provoqué par l'acétyl-choline.

4° - Le 8116 CB ne modifie aucunement la motilité gastro-intestinale (test effectué sur la souris recevant charbon et acacia après un jeûne de 48 heures).

5° - Le 8116 CB n'a aucune activité anti-trypsique.

E - Toxicité

1° - Toxicité aiguë : La toxicité du 8116 CB est extrêmement faible : chez la souris, la D.L. 50 est d'environ 200 mg/kg par voie intra-péritonéale et de 500 mg/kg par voie orale. Chez le rat, elle se situe au voisinage de 60 mg/kg par voie intra-péritonéale et de 500 mg/kg par voie orale.

2° - Toxicité chronique : Elle a été étudiée sur 2 lots de rats recevant, l'un 400 mg/kg et l'autre 2 g/kg de 8116 CB par jour pendant 6 mois. Pendant toute la durée de l'expérience, les animaux ont subi des contrôles hématologiques et biologiques périodiques (urée, cholestérol...). Il n'y a eu aucun trouble de la croissance. Après sacrifice des animaux en fin d'expérience, il n'a été relevé aucune anomalie viscérale microscopique ou macroscopique.

3° - Action tératogène : Elle a été effectuée sur 3 espèces animales : souris, rat, lapin. Les doses utilisées ont varié de 300 à 1.500 mg/kg pour les souris et les rates. Chez la lapine on n'a pas administré plus de 500 mg par jour et par kg, la dose de 1 g/kg s'étant avérée létale. Il n'a été observé, à la suite de ces expériences, aucun effet tératogène du 8116 CB chez les 3 espèces animales étudiées.

En conclusion : On peut donc dire que le 8116 CB est pratiquement dépourvu de toute toxicité à la posologie moyenne nécessaire pour obtenir un effet inhibiteur de la protéolyse peptique in vitro et in vivo.

Ce corps possède, en outre, des propriétés anti-ulcéreuses remarquables. Il inhibe totalement l'apparition des ulcères gastriques après ligature du pylore chez le rat en état de jeûne. Il inhibe également de façon importante l'apparition des ulcères cortisoniques chez le rat et se montre dans ce test beaucoup plus actif que les anti-acides classiques tels que trisilicate de magnésie et hydroxyde d'alumine.

3 - Toxicité aiguë et chronique du FH 116 A

La toxicité aiguë de l'association a été réalisée, chez la souris, avec 20 ml d'une solution à 5 % de gomme arabique contenant 5 g de 8116 CB et 150 mg de bromure de propanthéline. Les souris ont reçu par sonde oesophagienne 0,2 ml de suspension pour 10 g de poids. Après 72 heures, on n'a observé aucune mortalité. Par ailleurs, chez le rat, la toxicité aiguë a été celle de la propanthéline contenue dans l'association.

Une toxicité de 28 jours chez le rat avec des doses respectives de 515, 1.030 et 2.060 mg/kg de l'association, administrées chaque jour et par voie orale, n'a entraîné aucun phénomène pathologique. Il en a été de même chez le chien.

IV - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DU FH 116 A

De cette étude pharmacologique, toxicologique et tératogène, il est déjà possible d'entrevoir les grandes lignes des indications et contre-indications du FH 116 A qui seront détaillées plus tard, après l'expérimentation clinique.

A - Les indications : Elles découlent des propriétés anticholinergiques, antipeptiques et anti-ulcéreuses des constituants. Elles sont essentiellement représentées par :

- la maladie ulcéreuse, ulcères gastriques et duodénaux
- les ulcères peptiques
- la prévention des ulcères médicamenteux
- le traitement systématique après gastrectomie
- les gastrites avec hypersécrétion chlorhydropeptique
- les gastrites médicamenteuses
- les gastrites allergiques.

B - Les contre-indications : Ce sont celles des anticholinergiques,

- hypertrophie de la prostate
- glaucome
- cardiopathies graves et particulièrement celles qui s'accompagneraient de tachycardie.

En raison de l'action légèrement anticoagulante du 8116 CB, il conviendrait de prendre quelques précautions dans les affections s'accompagnant de troubles de la coagulation.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

I - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

A - Choix des malades

Notre étude a porté sur 53 malades dont 21 étaient hospitalisés et 32 suivis à titre externe. L'âge moyen des patients est légèrement supérieur à 33 ans, les âges extrêmes sont respectivement de 19 ans et 69 ans.

Leur répartition suivant le sexe montre une grande disproportion puisque nous avons traité 50 hommes et seulement 3 femmes. Cette disproportion tient à 2 facteurs : le recrutement à prédominance masculine du service dans lequel l'étude a été faite, et l'incidence, plus fréquente chez l'homme, de l'ulcère gastrique ou duodénal.

Le tableau suivant rend compte de la répartition des malades selon l'âge et le sexe :

Age	Masculin	Féminin	Total
10-19 ans	1	0	1
20-29 ans	27	0	27
30-39 ans	9	1	10
40-49 ans	7	2	9
50-59 ans	3	0	3
60-69 ans	3	0	3
			53

Nos observations se répartissent en 4 groupes, les diagnostics ayant été établis par l'interrogatoire, par l'examen clinique et par examen radiologique après préparation barytée.

- Ulcères du bulbe duodénal : 31 cas, l'âge moyen de ces malades se confond avec l'âge moyen général, soit un peu supérieur à 33 ans.

- Ulcères gastriques : 5 cas.

Seuls les ulcères indiscutables ont été retenus.

- Cancer de l'estomac : 2 cas.

- Gastrite, duodénite et troubles fonctionnels graves : 15 cas, en fait la plupart de ces observations ont trait à la gastrite ou à la duodénite. L'âge moyen de ces malades étant un peu supérieur à 27 ans.

B - Méthode d'étude

1° - Conduite thérapeutique : Le FH 116 A a été administré sous forme de comprimés dosés à 7,5 mg de probanthine et 250 mg de 8116 CB, comprimés formés de 2 couches répondant à la formule ci-dessous :

. couche interne

- Probanthine (propanthéline bromure)	7,5 mg
- Stéarate de magnésium	0,5 mg
- Lactose	36 mg
- Amidon de riz	36 mg
- Amidon gonflant	5 mg
- Gomme arabique	5 mg
- Enrobage gomme laque	5 mg

. couche externe

- 8116 CB	250 mg
- Carbonate de magnésium lourd	200 mg
- Glucose	175 mg
- Talc	30 mg
- Polyvinylpyrrolidone	25 mg
- Cyclamate de sodium	15 mg
- Acide citrique anhydre	35 mg
- Stéarate de magnésium	15 mg
- Arôme naturel orange	5 mg

Cette couche externe est à sucer, le malade devant alors avaler sans le croquer le noyau interne.

La posologie quotidienne a été de 8 comprimés dans 20 cas, de 6 dans 25 cas, de 4 dans 1 cas ; elle a varié au cours du traitement dans 7 cas. La posologie minimale a été de 3 comprimés quotidiens, celle maxima, de 10 comprimés, ceci afin de déterminer la dose donnant les meilleurs résultats. Nous avons aussi fait varier le nombre des prises : la dose journalière ayant été absorbée en 3 prises dans 17 cas, chaque prise se faisant 1/2 heure environ avant chaque repas ; dans 19 cas, le produit a été absorbé en 4 prises : 3 avant les repas, 1 au coucher ; dans 8 cas, 6 comprimés ont été absorbés en 6 prises échelonnées dans la journée ; dans 2 cas, 8 comprimés ont été absorbés en 8 prises. Dans 7 cas enfin, le nombre des prises a varié au cours du traitement.

La dose moyenne de probanthine s'est donc élevée à 45 mg par jour et celle du 8116 CB à 1,5 g par jour.

La durée du traitement : le nombre de jours de traitement relatif à l'ensemble des observations est de 2.114, la durée moyenne du traitement a été un peu supérieure à 39 jours, la durée minimale de 5 jours et la maximale de 180 jours. Dans 8 cas la cure a été prolongée au-delà de 60 jours.

Le FH 116 A a été administré seul dans 16 cas ; dans 6 observations, le malade était par ailleurs soumis à un traitement dont le but n'était pas d'améliorer l'état digestif et qui, au contraire, comportait parfois une fâcheuse incidence digestive (corticoïdes, pyrazolés, anticoagulants ...) ; dans 31 cas, au FH 116 A ont été adjoints d'autres médicaments à visées antispasmodiques, antisécrétoires, anti-ulcéreuses ou désinfiltrantes.

- 2° - Surveillance du traitement : 21 patients étaient hospitalisés, soit au début du traitement, soit tout au long de la cure : la surveillance de ces malades a été quotidienne. 32 malades ont été suivis en consultation : selon les cas, ces patients ont été revus tous les 15 jours à tous les mois. Les résultats et la tolérance de la thérapeutique ont été appréciés en fonction de l'évolution, des données cliniques recueillies au cours des examens successifs, des examens complémentaires : radiographies, examens biologiques habituels tels qu'hémogramme, urée, glycémie, taux du cholestérol total et de sa fraction estérifiée, taux de prothrombine, recherche de l'albumine et du sucre dans les urines, examen du sédiment urinaire, parfois examens hépatiques et rénaux, et tubages gastriques dans, malheureusement, un trop petit nombre d'observations.

Nous nous sommes attachés à suivre l'évolution de la douleur qui fut le symptôme constant au cours des affections retenues pour cette étude.

Dans l'ulcère du bulbe duodéal, la disparition des douleurs représente le critère principal, souvent unique, de l'activité d'un traitement. L'histoire naturelle de l'ulcère bulbaire étant faite de poussées successives, habituellement séparées de périodes de quiescence, c'est la rapidité de la sédation qui permet de juger de l'activité d'un produit.

Dans certains cas, en particulier dans les ulcères gastriques, c'est l'évolution de l'image radiologique qui nous a plus particulièrement intéressés puisque c'est la disparition de la niche qui représente le seul critère valable et objectif d'une évolution favorable.

II - OBSERVATIONS

Les 53 observations qui suivent, proviennent du Service de Médecine du Professeur ROUX et du Professeur HERNE à l'Hôpital Maritime Sainte-Anne de TOULON.

Observation n° 1

Monsieur VEY... Jacques, 27 ans, présente un ulcus du bulbe duodénal se traduisant par des crampes épigastriques semi-tardives, calmées par l'ingestion d'aliments, évoluant depuis 2 mois.

Traitement : Traitement d'attaque classique par

- Oxyferriscorbone sodique° I.M. 25 injections
- S/N de bismuth, per os
- Dibromuré d'atropine en I.V.

entraînant une sédation complète des douleurs. La FH 116 A est ensuite prescrit seul, au malade, d'abord 6 comprimés par jour en 6 prises pendant 15 jours, puis 4 comprimés par jour en 4 prises pendant 60 jours.

Evolution : La substitution du FH 116 A au traitement plus complexe antérieurement prescrit n'entraîne aucun réveil douloureux. L'absence de douleurs et de troubles fonctionnels gastriques persistera pendant les 75 jours suivants.

Tolérance : Le malade s'est plaint de brûlures anales et de constipation pendant les 15 premiers jours du traitement (posologie de 6 comprimés par jour). Ces troubles ont complètement disparu dès la diminution de la posologie à 4 comprimés par jour.

Résultat : Peut être qualifié de très bon.

Observation n° 2

Monsieur CHA... François, 33 ans, présente des épigastralgies post-prandiales tardives quotidiennes depuis 1 mois, en rapport avec un ulcus centrobulbaire radiologiquement confirmé. Il a présenté, 1 an auparavant, des douleurs identiques ayant duré 15 jours et qui cédèrent spontanément.

Traitement : D'emblée on prescrit le FH 116 A à la posologie de 4 comprimés par jour en 4 prises pendant 20 jours, associé à 1 injection intraveineuse par jour pendant 20 jours de peptone de caséine.

Evolution : On obtient la sédation complète des douleurs en quelques jours. Sorti du service au 20ème jour, un traitement classique de longue durée est prescrit.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Très bon.

Observation n° 3

Monsieur HAM... Daniel, 26 ans, présente un syndrome ulcéreux net depuis 1 an ; l'intensité des douleurs a nettement augmenté depuis quelques semaines. Sont à noter des antécédents familiaux ulcéreux. Le transit gastro-duodénal objective une niche centro-bulbaire entourée d'oedème. Les examens biologiques courants pratiqués sont normaux.

Traitement :

- FH 116 A à la dose de 6 comprimés par jour en 6 prises pendant 24 jours.
- Peptone de caséine : 1 injection I.V. par jour pendant 20 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection I.M. par jour pendant 20 jours.
- Belladéna° : 2 comprimés le soir au coucher.

Evolution : Sédation en 8 jours de toute symptomatologie douloureuse. Amélioration de l'état général (prise de poids de 4 kg en 3 semaines).

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement.

Résultat : Compte tenu de l'association thérapeutique, ce résultat peut être coté bon.

Observation n° 4

Monsieur BLA... Michel, 27 ans, présente un syndrome douloureux épigastrique, à type de crampes semi-tardives et de brûlures évoluant par poussées depuis 2 ans, accompagné d'éructations fréquentes, en rapport avec un ulcus médio-bulbaire mis en évidence par un examen radiologique fait en mai 1967.

Traitement : On prescrit d'abord le FH 116 A à la dose de 8 comprimés par jour en 8 prises pendant 1 mois puis l'évolution fera modifier ce traitement.

Evolution : Les douleurs s'atténuent nettement, les éructations s'espacent ; cependant, après 1 mois de traitement, le pallier assez rapidement obtenu n'est pas dépassé : en effet, persistent encore quelques manifestations douloureuses. On remplace alors le FH 116 A par Oxyferriscorbone sodique°, S/N de bismuth et un antipeptique qui, assez lentement, suppriment toute douleur.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement.

Résultat : Assez bon étant donnée la lenteur avec laquelle le traitement classique viendra à bout des douleurs résiduelles.

Observation n° 5

Monsieur PIE... Alain, 24 ans, présente en avril 1967 des brûlures épigastriques post-prandiales, tardives, calmées par les repas ; on note en avril 1966 des douleurs analogues ayant duré une semaine, et d'évolution spontanément régressive. Un examen radiologique du transit gastro-duodénal objective un ulcus du bulbe duodénal.

Traitement : Il consiste uniquement en la prise de 8 comprimés par jour en 4 fois, pendant 2 mois.

Evolution : On observe une sédation immédiate des douleurs.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Peut être qualifié de très bon.

Observation n° 6

Monsieur YVAN... Ange, 47 ans, est porteur d'un ulcère du bulbe duodénal découvert en 1964 à l'occasion d'une première poussée douloureuse typique ; la sédation des douleurs fut alors obtenue par un traitement classique. Pendant 3 ans, le malade souffre d'épigastalgies atypiques peu intenses, capricieuses. Il présente une nouvelle poussée douloureuse et franchement caractéristique en mars 1967 à l'occasion de laquelle un nouvel examen radiologique objective une image ulcéro-oedémateuse au niveau du bulbe. L'administration d'un anticholinergique associé à l'Oxyferriscorbone sodique° n'apporte aucun apaisement ; le FH 116 A est alors prescrit.

Traitement : FH 116 A : 3 comprimés par jour en 3 prises, 1/2 heure avant chaque repas, pendant 18 jours, puis 8 comprimés par jour en 4 prises, pendant 30 jours.

Evolution : Les douleurs cèdent immédiatement avec l'administration qu FH 116 A qui n'est augmenté à 8 comprimés par jour que pour tester la tolérance.

Tolérance : Excellente cliniquement. Aucune modification des grandes constantes biologiques n'a été constatée.

Résultat : Très bon, comparé à l'échec de la thérapeutique jusque là administrée : anticholinergique associé à un désinfiltrant.

Observation n° 7

Monsieur EIC... Jean-Paul, 24 ans, souffre depuis un mois de crampes épigastriques intenses, tardives, en rapport avec un ulcère du bulbe duodénal qui s'accompagne d'une forte réaction oedémateuse.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 6 prises pendant 22 jours.
- Protéinothérapie intra-veineuse : 1 injection par jour pendant 20 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection intra-musculaire par jour pendant 20 jours.

Evolution : Elle est favorable très rapidement puisque les douleurs disparaissent vers le 5ème jour du traitement.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Compte tenu de l'association thérapeutique, le résultat peut être coté : bon.

Observation n° 8

Monsieur BOR... Jean, 38 ans, chez qui on découvre en 1962 un ulcus du bulbe duodénal, présente depuis 1964, tous les 2 mois environ, des périodes douloureuses de courte durée, malgré un traitement d'entretien scrupuleusement suivi comportant S/N. de bismuth et Génatropine. L'examen radiologique gastro-duodénal pratiqué en janvier 1967 montre un bulbe trifolié sans niche visible. Une cholécystographie pratiquée se révèle normale. Un traitement d'épreuve est pratiqué.

Traitement : FH 116 A à la dose de 6 comprimés par jour en 6 prises pendant 75 jours.

Evolution : Les douleurs disparaissent rapidement et ne reprennent pas à l'arrêt du traitement.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Assez démonstratif, il peut être qualifié de très bon (le malade trouve le FH 116 A plus efficace que tous les traitements jusqu' alors suivis).

Observation n° 9

Madame BLA... Josette, 37 ans, présente un ulcus bulbaire ancien, responsable de plusieurs hématémèses au cours des 2 dernières années. Elle accuse depuis quelques mois des douleurs épigastriques non rythmées par les repas, peu typiques, mais les radiographies montrent un ulcère bulbaire net ; il est à noter par ailleurs que la malade est porteuse d'un goître simple hyperfixant.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 46 jours.
- Tri-iodothyronine.
- Barbituriques à doses filées.

Evolution : On note la disparition totale des douleurs après 8 jours de traitement. Il ne se produit aucune récurrence de saignement chez cette malade qui a présenté plusieurs hématémèses au cours des 2 années précédentes.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement, en particulier aucune incidence sur la crase sanguine, aucune incompatibilité n'a été notée avec l'hormonothérapie thyroïdienne et les barbituriques.

Résultat : Très bon.

Observation n° 10

Monsieur NIC... Jean, 56 ans, se plaint d'un pyrosis ascendant depuis 2 ans, de crampes épigastriques rythmées par les repas depuis 3 semaines. L'exploration radiologique objective une hernie hiatale avec reflux et un ulcus centro-bulbaire.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 15 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection intra-musculaire par jour, pendant 20 jours.

Evolution : Epigastralgies et pyrosis disparaissent complètement après 5 jours de traitement ; ce dernier est cependant poursuivi pendant 20 jours. Le recul de plusieurs mois ne montre aucune rechute.

Tolérance : Excellente cliniquement ; on ne note aucune tendance hémorragique de la hernie.

Résultat : Très bon.

Observation n° 11

Monsieur MAR... Jean, 68 ans, présente un ulcus du bulbe duodéal dont la première manifestation a été une perforation en péritoine libre, 6 années auparavant, traitée médicalement. Depuis cette époque n'a plus souffert jusqu'à ces dernières semaines au cours desquelles des crampes épigastriques post-prandiales semi-tardives surviennent quotidiennement. Il présente de plus un terrain de sclérose artérielle diffuse : une artérite des membres inférieurs a nécessité l'amputation du membre inférieur droit au niveau de la cuisse, en 1964. Depuis cette époque le malade suit un traitement anticoagulant. L'administration d'un gel d'alumine pendant 8 jours n'amène qu'une amélioration modeste, ce traitement est alors suspendu.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 15 jours.
- Vasodilatateurs périphériques.
- Ethyldicoumarol (150 mg/jour) qui est poursuivi.

Evolution : Dès le 5ème jour d'administration du FH 116 A, les crampes épigastriques cèdent complètement pour ne plus reparaitre par la suite.

Tolérance : Excellente cliniquement ; l'association à d'autres traitements s'est révélée sans inconvénient. A noter tout particulièrement l'absence d'interférence sur la crase sanguine chez ce malade anticoagulé au long cours ; les tests de coagulabilité et le taux de prothrombine sont restés stables sans qu'il ait été nécessaire de modifier les doses d'anticoagulant.

Résultat : Très bon.

Observation n° 12

Monsieur TAU... Jean, 36 ans, est porteur d'un ulcus du bulbe duodéal découvert en 1951 à l'occasion d'une poussée douloureuse, et qui est resté quiescent depuis cette époque jusqu'à juin 1966. Des crampes épigastriques postprandiales semi-tardives surviennent quotidiennement depuis lors, accompagnées d'une dysphagie basse surtout marquée pour les solides et que l'exploration radiologique permet de rapporter à un cardiospasme ; il présente en outre un amaigrissement récent de plusieurs kilogrammes.

Traitement :

- 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 20 jours, de FH 116 A.
- Métoclopramide soluté : 1 cuillerée à café 4 fois par jour.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection intra-musculaire par jour, pendant 20 jours.

Evolution : Les douleurs disparaissent dès le 5ème jour du traitement. Au 8ème jour, le cardiospasme a complètement cédé ; au 20ème jour, le gain de poids est de 1,400 kg.

Tolérance : Cliniquement excellente.

Résultat : Compte tenu de l'association thérapeutique, le résultat peut être coté : bon.

Observation n° 13

Monsieur MAD... René, 40 ans, se plaint depuis un mois de brûlures épigastriques, de pyrosis ; son poids fléchit de 2 kilogrammes. Le transit baryté gastro-duodénal objective une niche bulbaire entourée d'un halo d'oedème. Il présente de plus des antécédents d'amibiase intestinale.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour dont 2 avant chaque repas et 2 le soir avant le coucher, pendant 30 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 2 injections intra-musculaires par jour, pendant 8 jours.

Evolution : Les douleurs cèdent dès le 5ème jour pour ne plus réapparaître pendant plusieurs mois.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Peut être coté : très bon.

Observation n° 14

Monsieur BAR... Jean, 20 ans, présente depuis 2 mois des crampes épigastriques post-prandiales, semi-tardives, des vomissements alimentaires intermittents. L'exploration radiologique met en évidence un ulcus bulbaire entouré d'oedème et une importante duodénite du 2ème duodénum. Traité d'abord par une série d'injections intra-musculaires d'Oxyferriscorbone sodique° associées à la prise orale d'un anticholinergique de synthèse, d'un gel d'alumine et d'un neuro-sédatif, pendant 20 jours, les résultats sont très modestes, les douleurs persistent ; le traitement est alors modifié comme suit :

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour, 2 avant chacun des 3 repas, 2 au coucher, pendant 30 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 2 injections I.M. par jour, pendant 10 jours, puis 1 injection I.M. par jour, pendant 20 jours.
- Sulfate d'atropine : 2 injections de 1/4 mg par jour, pendant 10 jours.
- Diazépam : 20 mg par jour, pendant 30 jours.

Evolution : Les douleurs diminuent rapidement et nettement d'intensité, sans toutefois disparaître complètement. L'état général se restaure.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement ; il n'a été constaté aucune variation significative des grandes constantes biologiques.

Résultat : Le succès relatif du FH 116 A, là où le traitement antérieurement prescrit a échoué, permet de coter le résultat : bon.

Observation n° 15

Monsieur PER... Jean-Pierre, 20 ans, souffre depuis avril 1966 d'un ulcère du bulbe duodénal reconnu en mai 1966. Traité par protéinothérapie, belladone, gel d'alumine, puis traitement à visée désinfiltrante pendant 2 mois, avec un très bon résultat clinique qui se maintient pendant 6 mois. Une nouvelle poussée douloureuse typiquement ulcéreuse apparaît alors.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour (2 comprimés avant les repas, 2 comprimés au coucher), pendant 60 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 ampoule en I.M. par jour, pendant 1 mois.

Evolution : Les douleurs cèdent totalement dès le 5ème jour du traitement. L'arrêt des injections d'Oxyferriscorbone n'est suivi d'aucune reprise douloureuse.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement.

Résultat : Très bon.

Observation n° 16

Monsieur AUB... Gérard, 22 ans. Il présente un syndrome ulcéreux typique depuis 1 mois. Le transit baryté gastro-duodénal objective une niche du bulbe duodénal, entourée d'oedème.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour (2 avant chaque repas, 2 au coucher), pendant 30 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection intra-musculaire par jour, pendant 21 jours.
- Protéinothérapie intra-veineuse.

Evolution : Les douleurs disparaissent complètement dès le 2ème jour du traitement. Le malade, qui se soumet uniquement aux prescriptions hygiéno-diététiques habituelles, est revu 3 mois après la fin de son traitement médicamenteux et ne présente aucun trouble fonctionnel.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Très bon.

Observation n° 17

Monsieur VAN... Emile, 24 ans, souffre d'un syndrome ulcéreux typique depuis plus de 2 ans, lorsqu'il présente une hématomèse abondante en août 1966, liée à un ulcus du bulbe duodénal dont l'existence est prouvée par l'examen radiologique. Après quelques jours de réanimation médicale, on institue le traitement suivant :

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises, pendant 15 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection intra-musculaire par jour, pendant 21 jours.
- Diazépam : 20 mg par jour.
- Belladéal : 1 comprimé le soir.

Evolution : Aucune douleur ni récurrence de l'hémorragie ne se sont manifestées après l'institution de ce traitement ni au cours des mois suivants.

Tolérance : Excellente cliniquement ; aucune altération des grandes constantes biologiques n'a été notée, en particulier aucune incidence péjorative sur le saignement.

Résultat : Très bon.

Observation n° 18

Monsieur ANT... Charles, 21 ans, souffre depuis 1 an de crampes épigastriques tardives, rythmées par les repas, par périodes d'un mois environ. Traité par les associations médicamenteuses classiques (anticholinergique de synthèse à doses importantes, sel de bismuth per os, Oxyferriscorbone) qui n'empêchent pas la survenue d'une hémorragie digestive en plein traitement. Après réanimation médicale, dérivés de la belladone, gel d'alumine et Oxyferriscorbone sont administrés sans succès ; les crampes épigastriques et la sensation de faim douloureuse persistent. Un test de Hollander objective une hypersécrétion d'origine vagale (l'histaminogramme est quasi normal) ; le traitement est à nouveau modifié comme suit :

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour (2 avant les repas, 2 au coucher), pendant 30 jours, puis 6 comprimés par jour, pendant 75 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection I.M. par jour, 10 jours par mois.

Evolution : Les douleurs disparaissent en quelques jours pour ne pas réapparaître pendant le temps d'observation. A la fin du traitement, aucune douleur n'était ressentie, l'état général était excellent : prise de poids de 5 kg.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement ; on ne constate pas de nouveau saignement.

Résultat : Succès éloquent quand on constate les échecs des thérapeutiques antérieurement appliquées ; le résultat peut être coté : très bon.

Observation n° 19

Monsieur NAU... Jean, 38 ans, présente un syndrome ulcéreux assez typique depuis 7 ans, lorsque le diagnostic d'ulcère est porté à la vue d'une image ulcéro-oedémateuse du bulbe duodénal. C'est de plus un sujet neurotonique d'un type assez prononcé. Un traitement, associant anticholinergique de synthèse à dose suffisante, sel de bismuth per os et protéinothérapie intra-musculaire, suivi pendant de nombreux mois, n'empêche pas la survenue d'une poussée ulcéreuse hypéralgique, compliquée de vomissements alimentaires, d'où amaigrissement de 9 kg.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour en 4 prises, pendant 4 jours, puis 10 comprimés par jour en 5 prises régulièrement espacées, pendant 7 jours, puis 6 comprimés par jour en 3 prises, pendant 3 mois.
- Protéinothérapie intra-musculaire (Laristine°).
- Vitamine C intra-veineuse : 500 mg par jour, durant 15 jours.
- Diazépam : 20 mg par jour.

Evolution : Dès le 5ème jour du traitement (soit le 1er jour avec 10 comprimés par jour) les douleurs s'apaisent, au 9ème jour elles ont complètement disparu. L'alimentation est reprise très rapidement et le poids se restaure. Revu au 3ème mois, l'état général est excellent et il n'existe aucun trouble dyspeptique.

Tolérance : Excellente cliniquement ; la dose de 10 comprimés par jour n'a entraîné aucun effet secondaire fâcheux.

Résultat : Très bon.

Observation n° 20

Monsieur MAS.... Philippe, 24 ans, présente depuis 2 mois des pesanteurs épigastriques post-prandiales, semi-tardives, calmées par le bismuth, lorsque l'exploration radiologique objective un ulcère centro-bubbaire ; le sujet présente de plus un important déséquilibre neuro-végétatif.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour en 4 prises (3 avant les repas, 1 au coucher), pendant 1 mois.
- Protéinothérapie intra-veineuse : 1 injection par jour, pendant 20 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection I.M. par jour, pendant 20 jours.
- Procalmadiol : 1 comprimé 3 fois par jour.

Evolution : Les douleurs cèdent rapidement, au terme du traitement, le patient n'accuse que de vagues douleurs "lors des contrariétés" ; il a de plus pris 2 kg. Un transit baryté gastro-duodéal fait au 5ème mois met en évidence un bulbe non déformé et une petite niche centrale vers laquelle convergent les plis radiés.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Très bon.

Observation n° 21

Monsieur DER... Charles, 26 ans. Il souffre par périodes depuis 3 ans de crampes épigastriques calmées par les repas et par les alcalins lorsque le diagnostic d'ulcus du bulbe est confirmé par l'examen radiologique.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises avant les repas, pendant 1 mois.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection intra-musculaire par jour, pendant 20 jours.

Evolution : Elle devient rapidement très favorable puisque les douleurs diminuent progressivement et disparaissent complètement à partir du 8ème jour du traitement.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement.

Résultat : Il peut être coté : bon. Nous avons maintenant un recul de plusieurs mois sans nouvelles manifestations fonctionnelles douloureuses.

Observation n° 22

Monsieur MIC... Salvatore, 35 ans, souffre depuis plusieurs années d'un ulcère du bulbe duodénal, confirmé par la radiologie, et qui présente une poussée douloureuse durant depuis plusieurs semaines. Traité par l'association d'un anticholinergique de synthèse et d'un antipeptique qui n'entraîne qu'une amélioration minime. Le traitement est alors modifié comme suit :

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour en 4 prises dont une au coucher, pendant 20 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° et atropine : 1 injection I.M. matin et soir, pendant 20 jours.

Evolution : Les douleurs s'atténuent pendant 10 jours puis reprennent comme auparavant.

Tolérance : Excellente sur le plan clinique.

Résultat : Médiocre.

Observation n° 23

Monsieur GIR... Martin, 69 ans, présente une dyspepsie ancienne, d'expression batarde, les manifestations douloureuses se sont nettement accrues depuis quelques semaines. Il s'agit en plus d'un éthylique chronique, modérément hypertendu à 18/10 ; il présente en outre une cruralgie gauche assez violente qui paraît essentielle. L'examen radiologique objective un ulcère du bulbe duodénal.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés en 3 prises loin des repas, pendant 28 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection I.M. par jour, pendant 20 jours.

Evolution : Les douleurs disparaissent après 7 jours de traitement ; au traitement anti-ulcéreux est alors adjoint un traitement hypotenseur associant une phénothiazine, un salidiurétique et la dihydrolazine ; cette chimiothérapie ne réveille aucune douleur gastrique. Du fait de la persistance de la cruralgie qui résiste aux moyens habituels compte tenu de son état ulcéreux, on ajoute au traitement 2 suppositoires, l'un de phénylbutazone, l'autre de Salgydal°, sans déclencher aucune gastralgie.

Tolérance : Excellente ; aucun effet secondaire n'a été noté tant cliniquement que sur le plan biologique. L'association du FH 116 A à des thérapeutiques complexes n'a mis en évidence aucune incompatibilité.

Résultat : Excellent ; la tolérance aux hypotenseurs et à un anti-inflammatoire majeur est à mettre au crédit du FH 116 A.

Observation n° 24

Monsieur GAL... Henri, 46 ans, a été cholécystectomisé pour lithiase en 1960 ; il souffre depuis 1962 de troubles dyspeptiques à type de crampes et de brûlures épigastriques sans rythme ni périodicité nette. Un ulcus du bulbe duodénal est mis en évidence par la radiographie en 1965. Il a suivi divers traitements, à l'occasion de poussées douloureuses, comprenant généralement bismuth, anticholinergiques et Oxyferriscorbone. Une nouvelle poussée douloureuse se manifeste en juin 1967 à l'occasion de laquelle nous voyons le patient.

Traitement : Nous administrons uniquement du FH 116 A à la dose de 6 comprimés par jour en 3 prises, une avant chaque repas, pendant 20 jours.

Evolution : On observe la sédation des douleurs dès le 6ème jour. On arrête tout traitement au bout de 20 jours, le malade étant en excellent état, seules sont maintenues les prescriptions hygiéno-diététiques.

Tolérance : Cliniquement excellente.

Résultat : Très bon ; on n'observe jusqu'ici aucune nouvelle manifestation douloureuse.

Observation n° 25

Monsieur VAC... Christian, 20 ans, souffre depuis 4 mois de brûlures épigastriques d'apparition semi-tardives, calmées par les repas, de nausées fréquentes et de vomissements alimentaires intermittents, quand un examen radiographique objective une niche de la base du bulbe duodénal ; on propose alors le traitement suivant :

Traitement : Uniquement FH 116 A : 6 comprimés par jour en 6 prises espacées, pendant 30 jours.

Evolution : Les douleurs ne se modifient pas sensiblement, la disparition des nausées et des vomissements représente le seul bénéfice obtenu.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement :

- hémogramme
- urée sanguine
- glycémie
- chimie des urines, restent identiques avant et après le traitement.

Résultat : Prescrit isolément dans ce cas, le FH 116 A a une action médiocre.

Observation n° 26

Monsieur GAB... Michel, 21 ans, se plaint depuis 2 ans de crampes épigastriques semi-tardives, calmées par les repas, évoluant par périodes de 15 à 20 jours, lorsqu'en novembre 1966 et en dehors de toute poussée douloureuse, il présente une hématomèse grave nécessitant de très nombreuses transfusions. Au décours de l'hémorragie, un transit baryté gastro-duodénal met en évidence un ulcus centro-bulbaire entouré d'un halo d'oedème ; compte tenu de l'âge du malade, on adopte une conduite non chirurgicale.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour, pendant 6 mois.
- Oxyferriscorbone sodique° : 3 cures de 20 injections intramusculaires, pendant le même laps de temps.

Evolution : Pendant la durée du traitement, soit jusqu'au mois de mai, le malade ne présente aucune douleur, aucun saignement. Un mois après l'arrêt du traitement, le syndrome douloureux épigastrique réapparaît ; le 24 juillet 1967 un méloéna de faible abondance amène une nouvelle admission d'urgence. L'examen radiologique objective une image de niche ulcéreuse strictement superposable à celle de novembre 1966. Le traitement médical est repris comportant : S/N. de bismuth per os, anticholinergiques de synthèse per os, protéinothérapie intra-veineuse. Les douleurs disparaissent rapidement et jusqu'à ce jour, aucune nouvelle hémorragie ne s'est produite. Aucune conclusion définitive quant au résultat de cette nouvelle série thérapeutique ne peut cependant être avancée.

Observation n° 26 (suite)

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement ; aucune modification des grandes constantes biologiques n'a été constatée entre novembre 1966 et juillet 1967.

Résultat : La reprise des douleurs et de l'hémorragie peu après l'interruption du traitement par le FH 116 A, la persistance de la niche ulcéreuse inchangée après 6 mois de traitement, représentent les arguments en faveur de l'échec du FH 116 A.

Cependant aucune comparaison valable ne peut être faite avec un traitement plus classique, compte tenu de l'absence de recul pour juger ce dernier. Il est parfaitement possible qu'il s'agisse d'un ulcère invétéré relevant d'une intervention chirurgicale.

Au total : résultat nul.

Observation n° 27

Monsieur WON... Sadiq, 27 ans. Il souffre depuis 3 ans de crampes épigastriques, calmées par les repas, évoluant par périodes de 15 jours à 3 semaines. Une exploration radiologique faite à cette occasion met alors en évidence un ulcère centro-bulbaire. Le traitement suivant est proposé :

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour, pendant 40 jours.
- Peptone de caséine : une série de 20 injections I.V.
- Oxyferriscorbone sodique° : une série de 20 injections I.M.
à la suite de la précédente série.

Evolution : La sédation des douleurs est très rapidement obtenue et celles-ci ne reprennent pas à l'arrêt du traitement.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Très bon.

Observation n° 28

Monsieur FOS... Pierre, 37 ans, est entré dans la maladie en 1957 par la perforation d'un ulcus duodénal dont il s'agissait de la première manifestation clinique. Traité par simple suture, le patient est ensuite traité médicalement pendant 2 ans. Le silence clinique est total jusqu'en 1961, époque à laquelle un syndrome douloureux caractéristique se manifeste pendant 1 mois. Depuis cette époque, le malade présente une à deux poussées douloureuses chaque année. Il est hospitalisé dans le service en septembre 1966 à l'occasion de l'une d'entre-elles. L'examen baryté montre un bulbe constamment déformé et une niche supéro-externe ; il existe par ailleurs une accentuation du relief muqueux gastrique. Un tubage gastrique est fait avant tout traitement, le 4 octobre 1966 :

- liquide de stase : 150 ml
- volume sécrété en 2 heures : 605 ml
- concentration HCl maxima : 122 mEq/litre
- quantité d'HCl libre, sécrété : 49,75 mEq

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour en 4 prises (2 avant chaque repas, 2 au coucher), pendant 30 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : 1 injection I.M. par jour, pendant 20 jours.

Observation n° 28 (suite)

Evolution : Le syndrome douloureux s'atténue progressivement mais ne disparaît pas complètement. Après un mois de traitement un nouveau tubage gastrique est fait :

- liquide de stase : 150 ml
- volume sécrété en 2 heures : 437 ml
- concentration HCl maxima : 134 mEq/litre
- quantité d'HCl libre, sécrété : 24,75 mEq

Un nouveau transit gastro-duodéal est fait le 10 novembre 1966, l'aspect du bulbe ne s'est pas modifié, le relief muqueux gastrique est normal.

Tolérance : Excellente cliniquement ; hémogramme, azotémie, glycémie, cholestérol total et estérifié, taux de prothrombine, examens standards des urines n'ont subi aucune modification avant et après traitement.

Résultat : Des réserves doivent être faites sur le volume de la sécrétion ramenée au tubage et que nous rapportons par souci d'authenticité ; il est très probable qu'il ait été majoré par la sécrétion salivaire ; quoiqu'il en soit le résultat est moyen sur la symptomatologie malgré une diminution de l'hypersécrétion acide de l'estomac. Au total : assez bon résultat.

Observation n° 29

Monsieur ZOS... Marcel, 28 ans, souffre par périodes, depuis un an, d'un syndrome douloureux épigastrique caractéristique d'un ulcère qu'un examen radiologique situe au centre du bulbe duodéal. Hospitalisé en mai 1967 en pleine poussée douloureuse, le traitement suivant est prescrit :

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour, pendant 40 jours, en 4 prises (2 avant chaque repas, 2 au coucher).
- Oxyferriscorbone sodique° : une injection I.M. chaque jour, pendant 20 jours.
- Peptone de caséine : une injection I.V. de 2 ml chaque jour, pendant 20 jours.
- Diazépam : 5 mg matin et soir.

Evolution : Les douleurs épigastriques cèdent progressivement et disparaissent vers le 8ème jour. L'état général se restaure (gain de 3 kg en 40 jours). Il n'y a pas de reprise douloureuse à l'abandon du FH 116 A.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement.

Résultat : Compte tenu de l'association thérapeutique, le résultat peut être coté : bon.

Observation n° 30

Madame THE... Louise, 47 ans, présente depuis 4 ans des périodes de troubles dyspeptiques faits de crampes épigastriques rythmées par les repas et qu'un transit baryté gastro-duodénal a rapidement rapportées à un ulcère du bulbe duodénal. En mars 1967, une poussée douloureuse aboutit à une hématomèse grave, pour laquelle la malade nous est confiée, et qui nécessite des transfusions massives (14 flacons de sang) ; au 8ème jour, le FH 116 A est administré.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés en 6 prises espacées, quotidiennement, pendant 10 jours, puis 8 comprimés en 4 prises, durant les 30 jours suivants.
- Actapulgite° : 3 sachets quotidiens.
- Hémostatiques per os qui sont suspendus dès le 10ème jour.

Evolution : Les douleurs épigastriques disparaissent complètement en quelques jours, l'état général se rétablit.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement.

Résultat : Excellent ; il est intéressant de noter que le FH 116 A a été administré peu après l'hémorragie et qu'il n'a été noté aucune incidence fâcheuse sur le saignement.

Observation n° 31

Monsieur CAR... Jean, 36 ans, souffre de crampes épigastriques périodiques, calmées par les repas, depuis 1963 ; un transit baryté gastro-duodénal objective en juillet 1966 un ulcère du bulbe duodénal et un ulcère du 2ème duodénum. Pendant 6 mois, l'homéopathie est opposée sans succès à la maladie ulcéreuse qui subit une poussée en janvier 1967 à l'occasion de laquelle nous voyons le malade pour la première fois.

Traitement : FH 116 A : 8 comprimés par jour (2 avant chaque repas, 2 au coucher).

Evolution : Le malade se plaint dès le début du traitement de ballonnement abdominal, de constipation, d'insomnies. Les troubles sont tels que l'administration du FH 116 A est suspendue au 5ème jour du traitement : les troubles disparaissent immédiatement. Au 3ème jour du traitement, un histaminogramme a été pratiqué, qui montre une hypersécrétion et une hyperacidité :

- volume sécrété en 2 heures : 960 ml (avec les mêmes réserves que pour l'observation n° 28)
- concentration HCl maxima : 90 mEq/litre
- quantité d'HCl libre : 71 mEq.

L'évolution ultérieure permettant d'exclure l'hypothèse d'un adénome pancréatique, le pouvoir anticholinergique du FH 116 A apparaît modeste dans ce cas particulier ; il est vrai que le médicament n'était administré que depuis 2 jours !

Tolérance : Mauvaise en raison des manifestations qui ont obligé à cesser le traitement.

Résultat : Indéterminé du fait que la mauvaise tolérance n'a pas

Observation n° 32

Madame GON... Emma, 46 ans, présente une endocardite fibro-plastique de Loeffler pour laquelle elle est soumise depuis plusieurs années à la corticothérapie. En janvier 1967, une crise douloureuse abdominale aiguë, fébrile, à laquelle font suite des douleurs épigastriques post-prandiales, vespérales, amène la découverte d'un énorme ulcère de la grande courbure gastrique en bouchon de champagne.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés en 3 prises éloignées des repas, pendant 32 jours.
- Diurétiques (acide éthacrynique)
- Digitaliques
- Régime hyposodé.

Evolution : Les épigastralgies cèdent complètement en 6 jours. Un contrôle radiologique effectué au 30ème jour objective une régression très importante de la niche.

Tolérance : Excellente cliniquement ; il n'a, en particulier, été noté aucune incidence fâcheuse chez cette malade hyposystolique de longue date ; aucune modification notable n'a été notée en ce qui concerne l'hémogramme, l'azotémie, la glycémie, le cholestérol, la crase sanguine et les urines.

Résultat : Excellent ; on doit souligner qu'il s'agit ici d'un ulcère de la grande courbure et probablement lié au traitement par les corticoïdes.

Observation n° 33

Monsieur CUT... Jacques, 20 ans, présente depuis 3 mois une symptomatologie ulcéreuse typique, lorsqu'il est opéré d'urgence pour la perforation d'un ulcère situé sur le versant duodénal du pylore. On se contente d'une simple suture. Au décours de l'intervention, en l'absence de toute douleur, le malade nous est confié.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour en 4 prises dont une au coucher, pendant 30 jours.
- Atarax° : 2 comprimés à 25 mg par jour.

Evolution : Aucun trouble dyspeptique n'est accusé par le malade pendant la période d'observation.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement : lors de la sortie du service, l'hémogramme, urée, glycémie, cholestérol total et estérifié, examen standard des urines étaient normaux.

Résultat : Impossible à juger en l'absence de douleur au décours de l'intervention ; à noter cependant qu'il n'y a pas de nouvelles manifestations douloureuses pendant la durée de l'observation ni depuis sa sortie du service.

Observation n° 34

Monsieur MAS... Alphonse, 44 ans, présente à partir d'août 1966 un syndrome dyspeptique fait de crampes semi-tardives, rythmées par les repas, calmées par l'ingestion d'aliments, de nausées et de vomissements intermittents ; ces troubles entraînent un amaigrissement de 5 kg en 2 mois. Un examen radiologique fait en octobre montre une niche de Haudeck typique au niveau de la portion verticale de la petite courbure, près de l'angle.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour, pendant 45 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : une ampoule intra-musculaire par jour, pendant 20 jours.
- Protéinothérapie intra-veineuse, pendant les 25 jours suivants.

Evolution : Les douleurs disparaissent complètement après 8 jours de traitement, l'état général se restaure : prise de poids de 5 kg. Cependant un nouvel examen radiologique fait au 45ème jour, s'il objective une régression nette de la niche de Haudeck, montre l'apparition d'un ulcère du canal pylorique. Le malade est opéré en décembre 1966 : le chirurgien découvre un ulcère angulaire, perforé, dans le pancréas et un ulcère pylorique.

Tolérance : La tolérance du FH 116 A a été excellente tant sur le plan clinique que biologique.

Résultat : Il existe ici une divergence considérable entre les résultats sur les troubles fonctionnels, excellents, et ceux sur les faits anatomiques, nuls. Au total : échec du FH 116 A.

Observation n° 35

Monsieur PAS... Marc, 42 ans, présente à partir de septembre 1966 des douleurs épigastriques à type de crampes, d'horaire assez capricieux, calmées par le bismuth. En octobre, les radiographies gastro-duodénales objectivent un ulcère de la portion horizontale, pré-pylorique, de la petite courbure.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour, pendant 30 jours.
- Peptone de caséine : intra-veineuse 2 ml par jour, pendant 20 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : une injection intra-musculaire par jour, pendant 20 jours.

Evolution : On obtient la sédation complète des douleurs dès le 3ème jour. Au 30 ème jour, le poids s'est accru de 2 kg, un transit baryté de contrôle fait au 32ème jour montre une régression très importante de la niche. Le traitement est alors modifié, il comporte pendant 3 mois :

- un anticholinergique de synthèse
- un antipeptique
- Oxyferriscorbone : 1 injection intra-musculaire tous les 3 jours.

Au bout de ce traitement de 3 mois et à la demande du patient, le FH 116 A est à nouveau administré pendant 1 mois à la place de l'anticholinergique et de l'antipeptique.

Un contrôle radiologique réalisé à la fin de ce nouveau mois de traitement, soit 4 mois après le précédent, en l'absence de tout trouble fonctionnel, objective une récurrence de l'ulcère, la niche étant aussi importante qu'au début. Le traitement est à nouveau modifié : Atropine, Oxyferri-

Observation n° 35 (suite)

scorbone sodique, sédatif nervin et antipeptique sont associés. Deux mois plus tard, la niche s'est complètement effacée, ne laissant qu'une zone un peu rigide.

Tolérance : Aucun phénomène clinique d'intolérance n'a été enregistré. Hémogramme, glycémie, azotémie, taux de prothrombine, albumine et sédiment urinaire sont vérifiés avant et à 2 reprises au cours du traitement par le FH 116 A, aucune modification significative n'a été notée.

Résultat : Malgré la régression de la niche au début du traitement comportant FH 116 A, Oxyferriscorbone et protéinothérapie, l'augmentation secondaire du volume de la niche sous FH 116 A, 3 mois plus tard, nous oblige à conclure à l'échec du traitement par le FH 116 A dans ce cas.

Observation n° 36

Monsieur BAC... Etienne, 41 ans, souffre depuis une vingtaine d'années d'un ulcère du bulbe duodénal qui se traduit, cliniquement par des crampes semi-tardives, calmées par les repas, survenant par périodes de 15 jours à 3 semaines, et radiologiquement par un bulbe trifolié. Une poussée douloureuse récente s'accompagne de vomissements aqueux et alimentaires. L'exploration radiologique met en évidence une niche gastrique de la portion horizontale, juxta-pylorique, de la petite courbure. Le principe d'une intervention chirurgicale différée étant admis, le malade est mis au repos au lit et soumis à un traitement médical.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 6 prises espacées, pendant 4 mois (en 2 séries de 2 mois séparées par une période de 1 mois pendant laquelle un anticholinergique de synthèse est substitué au FH 116 A).
- Dibromuré d'atropine : une injection I.V. par jour, pendant 20 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : une injection I.M. chaque jour, pendant 2 périodes de 20 jours séparées d'un intervalle de 30 jours.

Evolution : Douleurs et vomissements diminuent rapidement pour disparaître vers le 8ème jour ; après un mois de traitement, la niche a diminué, l'oedème a disparu ; au 2ème mois, la niche s'est effacée complètement. Le FH 116 A est abandonné au profit d'un anticholinergique de synthèse : après un mois de ce nouveau traitement, le malade se plaint d'un inconfort épigastrique et réclame le FH 116 A. Ce dernier est alors à nouveau administré pendant 2 mois. Les troubles disparaissent dès les premières prises. L'évolution très favorable conduit à rejeter le recours à la chirurgie. L'incidence d'ennuis familiaux sévères au cours du traitement n'a pas déterminé de nouvelle poussée.

Observation n° 36 (suite)

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Jugé avec 8 mois de recul et compte tenu de l'association thérapeutique, le résultat paraît excellent. La comparaison avec l'anticholinergique de synthèse administré après 2 mois de traitement par le FH 116 A est péremptoirement en faveur de ce dernier.

Observation n° 37

Monsieur LEM... Alphonse, 40 ans, est porteur d'une niche angulaire volumineuse, apparue 6 mois après la cure chirurgicale d'une hernie hiatale, et se traduisant par des crampes épigastriques très violentes, irradiant dans le thorax, rythmées par les repas.

Traitement :

- FH 116 A : 2 comprimés 4 fois par jour, en dehors des repas, pendant 20 jours.
- Peptone de caséine : une injection intra-veineuse par jour, pendant 20 jours.

Evolution : On obtient la sédation complète des douleurs en 8 jours environ. Un contrôle radiologique fait au 30ème jour objective une diminution notable de la niche, non sa disparition totale. Un changement de thérapeutique n'aura pas plus de succès ; une gastrectomie est réalisée au 3ème mois, l'examen histologique de la pièce montrera qu'il s'agissait d'un carcinome gastrique.

Tolérance : Excellente cliniquement, les examens biologiques pratiqués avant l'intervention chirurgicale : hémogramme, glycémie, urée, temps de saignement et de coagulation, sont absolument normaux.

Résultat : Bon sur les troubles fonctionnels ; compte tenu de la nature de la niche, un meilleur résultat ne pouvait être escompté.

Observation n° 38

Madame DAU... Joséphine, 61 ans, présente un cancer du moignon gastrique, après gastrectomie réalisée 20 ans auparavant pour ulcère du bulbe duodénal ; les douleurs sont à peu près continues, violentes, l'intolérance gastrique est pratiquement totale, l'état général est altéré avec anémie à 3 millions de globules rouges.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés en 3 prises éloignées des repas, pendant 18 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° en injection intra-musculaire.
- Transfusions.
- Vitaminothérapie.
- Alimentation semi-liquide non irritante.

Evolution : Aucune amélioration significative n'est notée sur quelque plan que ce soit. Le traitement est modifié après 18 jours, associant métoclopramide et gel d'alumine : on observe alors une nette amélioration de la symptomatologie. Ultérieurement, une intervention exploratrice montre un envahissement loco-régional massif.

Tolérance : Il n'a été noté aucun phénomène d'intolérance clinique et biologique.

Résultat : Nul.

Observation n° 39

Monsieur ART... Bernard, 24 ans, présente en avril 1966 un syndrome douloureux de type ulcéreux, lié à un ulcus de la petite courbure, dans sa portion verticale. Un traitement associant le repos, la teinture de belladone, la peptone de caséine, l'Oxyferriscorbone sodique et un anti-peptique, amène la disparition des douleurs. Un contrôle radiologique effectué en juillet 1966 montre l'effacement total de la niche. En Janvier 1967, réapparition des crampes épigastriques post-prandiales, quotidiennes ; le transit baryté gastro-duodénal ne montre cependant aucune anomalie.

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour en 8 prises, pendant 3 mois.

Evolution : Les douleurs s'atténuent modestement mais ne disparaissent pas malgré la prolongation du traitement. Après 3 mois, un traitement classique est substitué au FH 116 A (gel d'alumine, antipeptique, Oxyferriscorbone), traitement qui amène une sédation complète assez rapidement.

Tolérance : Parfaite cliniquement et biologiquement.

Résultat : Médiocre.

Observation n° 40

Monsieur VIA... Paul, 20 ans. Il se plaint de douleurs épigastriques intermittentes à type de crampes et de brûlures, et de pyrosis ascendant, depuis plusieurs semaines. L'examen radiologique ne montre pas d'ulcère mais une gastrite hypertrophique nette.

Traitement : FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 34 jours.

Evolution : Les douleurs disparaissent complètement après 8 jours de traitement. L'abandon de ce dernier ne sera suivi d'aucune reprise douloureuse.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Le recul de quelques mois permet de dire que le résultat est excellent.

Observation n° 41

Monsieur RIV... Yvon, 20 ans. Il se plaint de brûlures épigastriques post-prandiales, précoces, évoluant par périodes de 15 jours, depuis 3 mois environ, et qu'une exploration radiologique permet de rapporter à une gastro-duodénite.

Traitement : FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 16 jours.

Evolution : Disparition des douleurs dès le 6ème jour du traitement : celles-ci ne réapparaissent pas à l'arrêt du FH 116 A.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Excellent.

Observation n° 42

Monsieur Le D... Alain, 20 ans. Cepui-ci présente depuis plusieurs mois une dyspepsie hypersthénique sans rythme ni périodicité évocatrice et qu'un examen radiologique permet de rattacher à une bulbite simple. Un traitement de 20 jours associant gel d'alumine, métoclopramide et génatropine, a entraîné, 3 mois auparavant, la sédation des troubles qui ont réapparu peu de temps après.

Traitement : FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 10 jours, puis 4 comprimés en 4 prises, pendant les 10 jours suivants.

Evolution : Les troubles disparaissent dès les premiers jours du traitement, progressivement, pour s'effacer complètement vers le 10ème jour.

Tolérance : Très bonne cliniquement.

Résultat : Jugé avec un recul suffisant, le résultat peut être considéré comme très satisfaisant ; il sera coté : très bon.

Observation n° 43

Monsieur ETI... Germain, 54 ans, présente des troubles dyspeptiques de type hyposthénique : lourdeurs, flatulence post-prandiales, noyés dans un très riche contexte de troubles fonctionnels divers, traduisant une dépression réactionnelle. Les radiographies n'objectivent qu'une antrite modérée.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 30 jours.
- Diazépam : 20 mg par jour.
- Tofranil° : 3 comprimés à 10 mg par jour.
- Papavérine : 20 mg par jour en 4 prises.

Evolution : L'atténuation des troubles est lente, peu marquée ; d'autres troubles fonctionnels, de nature manifestement cénestopathique, sont allégués.

Tolérance : Très bonne cliniquement ; on n'observe en particulier aucune incidence fâcheuse du fait de l'association à un traitement anti-dépresseur.

Résultat : Médiocre, mais il faut tenir compte du terrain psychique particulier.

Observation n° 44

Monsieur TOR... Jacques, 21 ans. Il souffre depuis 6 mois de douleurs épigastriques à type de pesanteur, rythmées par les repas. L'exploration radiologique aidée de modificateurs du comportement ne permet pas de visualiser d'ulcère mais seulement une bulbite.

Traitement : FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 21 jours.

Evolution : On obtient la sédation complète des troubles dès le 5ème jour du traitement ; tout au long et après ce traitement les douleurs ne réapparaîtront pas.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Excellent.

Observation n° 45

Monsieur LIC... Nicolas, 54 ans, se plaint de brûlures épigastriques post-prandiales, précoces, de récurrence capricieuse pendant 1 mois et demi, quotidiennes depuis 15 jours. Le Transit baryté gastro-duodénal objective un bulbe constamment déformé à type de sclérose post-ulcéreuse, un aspect d'antrite et un prolapsus intermittent de la muqueuse antrale, mais il n'existe pas de niche ulcéreuse visible.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises éloignées des repas, pendant 15 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : une intra-musculaire par jour, pendant la même période.

Evolution : Diminution des douleurs dès le début du traitement, sédation totale dès le 8ème jour.

Tolérance : Excellente cliniquement ; il n'a pas été noté de modification des grandes constantes biologiques explorées avant et après la période d'administration du FH 116 A.

Résultat : Excellent.

Observation n° 46

Monsieur VER... Louis, 20 ans, souffre depuis 6 mois de brûlures épigastriques survenant 2 heures après les repas, évoluant par périodes de quelques semaines. L'examen radiologique montre une bulbo-duodénite dont la cause se trouve sans doute dans une rhinite muco-purulente chronique.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises, pendant 22 jours.
- Oxyferriscorbone sodique° : une injection intra-musculaire par jour, pendant 22 jours.

Evolution : Les douleurs cèdent partiellement dès le 3ème jour mais elles ne disparaîtront pas complètement.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Bon quant à la symptomatologie ; un traitement de la rhinite muco-purulente améliorerait certainement ce résultat.

Observation n° 47

Monsieur AMS... Louis, 20 ans. Il présente des brûlures épigastriques après les repas, depuis plusieurs mois ; il s'agit d'un gros fumeur, grand buveur de café, à la denture dans un état déplorable. Deux explorations radiologiques dont une sous modificateur du comportement ne mettent en évidence qu'une gastro-duodénite.

Traitement : FH 116 A : 8 comprimés par jour en 4 prises dont une au coucher, pendant 18 jours.

Evolution : Le malade n'accuse aucune amélioration malgré la thérapeutique instituée. Au 18ème jour, on substitue au FH 116 A de l'Oxyferri-scorbone sodique° par voie intra-musculaire et un gel d'alumine per os : les troubles disparaissent progressivement en quelques jours.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Nul.

Observation n° 48

Monsieur BIC... Prosper, 35 ans, a fait une hépatite virale ictérogène en 1952, une amibiase intestinale en 1953, une amibiase hépatique en 1954, une distomatose biliaire en 1960. A partir d'octobre 1966, il se plaint de pesanteur et de crampes épigastriques calmées par les repas. L'examen baryté du tractus digestif supérieur ne montre qu'une antro-bulbite.

Traitement : FH 116 A : 6 comprimés par jour en 3 prises avant les repas, pendant 1 mois.

Evolution : La symptomatologie douloureuse ne se modifie aucunement pendant la durée du traitement. On substitue alors au FH 116 A un anticholinergique de synthèse, un anti-histaminique en sirop et du collargol per os, associés à une série d'injections I.M. d'Oxyferriscorbone sodique. Cette association thérapeutique apporte une amélioration importante.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Nul.

Observation n° 49

Monsieur TCH... Norbert, 26 ans. Il souffre de brûlures épigastriques et de pyrosis ascendant, liés à une bulboduodénite mise en évidence par le transit baryté. La sédation apportée par l'association d'un gel d'alumine et de la métoclopramide à un anticholinergique et à une série d'injections I.M. d'Oxyferriscorbone sodique est médiocre.

Traitement : On essaye alors le FH 116 A à 8 comprimés par jour en 4 prises dont une au coucher, pendant 30 jours.

Evolution : L'amélioration apportée par le traitement est considérable mais les douleurs persistent cependant.

Tolérance : Excellente sur le plan clinique.

Résultat : Bien qu'incomplet, il peut être considéré comme bon.

Observation n° 50

Monsieur COM... Louis, 19 ans, présente depuis 2 mois des épigastralgies à type de piqûres, semi-tardives, calmées par l'ingestion d'aliments. A noter des antécédents paternels d'ulcère gastrique. Le transit baryté gastro-duodénal ne permet pas d'objectiver d'image de niche ; par contre les lésions de gastro-duodénite sont nettes.

Traitement :

- FH 116 A : 6 comprimés par jour en 6 prises, pendant 20 jours.
- Potion au collargol : 1 cuillerée à café avant chacun des 3 repas, pendant 10 jours.
- Sirop de phénergan : 1 cuillerée à dessert avant les 2 principaux repas, pendant 20 jours.

Evolution : Les douleurs cèdent dès les premiers jours du traitement ; elles ne réapparaîtront pas lors de l'arrêt de celui-ci.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Compte tenu de l'association médicamenteuse, il est difficile d'imputer au FH 116 A seul, l'excellent résultat obtenu ; de ce fait le résultat sera seulement coté : bon.

Observation n° 51

Monsieur MAS... Marcel, 36 ans. Il présente un syndrome douloureux de type ulcéreux depuis 1 mois ; le transit baryté gastro-duodénal montre un bulbe intolérant mais pas d'image directe ou indirecte d'ulcus.

Traitement : Traité pendant 20 jours par Oxyferriscorbone sodique, sous-nitrate de bismuth et Prantal° avec un résultat excellent sur les douleurs ; le FH 116 A est alors substitué à ce traitement, à la dose de 6 comprimés par jour en 6 prises, pendant 3 mois.

Evolution : Le silence fonctionnel persiste lors de la substitution de la thérapeutique et pendant toute la durée de l'administration du FH 116 A.

Tolérance : Excellente cliniquement.

Résultat : Très bon.

Observation n° 52

Monsieur MEN... Jean-Louis, 22 ans. Il souffre depuis un an de brûlures et de crampes épigastriques mal systématisées, de nausées, de pyrosis. L'exploration radiologique de l'estomac, du duodénum, des voies biliaires, est normale. L'histaminogramme objective une hypersécrétion de liquide dont l'acidité est supérieure à la normale. A noter une denture médiocre et une parasitose intestinale banale (trichocéphales).

Traitement :

- FH 116 A : 8 comprimés par jour en 4 prises, pendant 13 jours.
- Bémarsal° : 2 g par jour.

Evolution : Les douleurs s'atténuent dès le 4ème jour puis disparaissent.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement.

Résultat : Excellent.

Observation n° 53

Monsieur MEI... Jacques, 21 ans, est traité depuis 45 jours par la Métacortandracine sous couverture potassique pour une maladie de Bouillaud ; malgré la posologie actuelle minime de 10 mg par jour de Métacortandracine et de 1 g de K.Cl, il se plaint depuis une semaine de brûlures épigastriques, de pyrosis. Un gel d'alumine administré avant les 3 repas pendant 8 jours, n'apporte qu'un soulagement minime ; le FH 116 A est alors administré.

Traitement : FH 116 A : 8 comprimés par jour pendant 4 jours, puis 6 comprimés par jour les 3 jours suivants, puis 4 comprimés : 1 comprimé avant chaque repas et 1 comprimé au coucher pendant 14 jours.

Evolution : On assiste à la sédation immédiate des troubles.

Tolérance : Excellente cliniquement et biologiquement ; il n'a été constaté aucune modification des grandes constantes biologiques au cours du traitement.

Résultat : Sur ces troubles fonctionnels liés au traitement corticoïde, le résultat a été excellent.

III - ANALYSE DES RESULTATS

En fonction des critères précédemment exposés, à savoir :

- Evolution de la symptomatologie douloureuse dont la rapidité de sédation permet de juger de l'efficacité de la thérapeutique lors du traitement de l'ulcère bulbaire.
- Evolution des images radiologiques : la disparition de la niche étant le seul critère objectif de l'évolution favorable de l'ulcère gastrique.
- Appréciation des résultats des tubages gastriques effectués dans un petit nombre d'observations ; nous avons coté les résultats comme suit :
 - . très bon ou excellent
 - . bon
 - . assez bon
 - . médiocre
 - . nul

1 - Résultats globaux

Les résultats bruts sont exprimés dans le tableau suivant :

Très bon	30	38 = 71,69 %
Bon	8	
Assez bon	2	12 = 22,64 %
Médiocre	4	
Nul	8	
Non coté	1	Total : 53

Il apparaît que les résultats ont été bons ou très bons dans 38 cas, soit 71,69 % des cas ; médiocres ou nuls dans 12 cas, soit 22,64 % des cas.

2 - Analyse des résultats selon les affections traitées

A - Ulcères du bulbe duodénal (31 cas)

Les résultats enregistrés sont exprimés dans le tableau suivant :

Très bon	20	)	
		(	25
Bon	5	)	
Assez bon	2		
Médiocre	2	)	
		(	4
Nul	2	)	
TOTAL	31		

Dans 8 observations, le FH 116 A a été prescrit seul, 6 fois le résultat a été très bon (observations n° 1, 5, 6, 8, 24), 1 fois le résultat est médiocre (observation n° 25), 1 fois il est nul (observation n° 31).

Dans 2 cas, le malade suivait par ailleurs un traitement, à visée thyroïdienne dans le cas n° 9, vasodilatateur et anticoagulant dans le cas n° 11 ; dans ces 2 observations le résultat a été excellent.

Nous avons, dans 21 cas, adjoint au FH 116 A d'autres médicaments à visée anti-ulcéreuse ; le résultat a été très bon dans 13 cas (observations n° 2, 7, 10, 13, 15 à 20, 23, 27, 30), résultat bon dans 5 cas (observations n° 3, 12, 14, 21, 29), résultat assez bon, médiocre ou nul respectivement dans 1 cas (observations n° 4, 22, 26).

Il n'est pas possible de prévoir l'activité du FH 116 A : il réussit là où un traitement classique a échoué (obs. n° 6, 8, 18), à l'inverse on obtient un résultat limité là où un traitement classique réussit (obs. n° 4). Parfois l'échec semble dû à une résistance particulière de l'ulcère puisqu'un traitement traditionnel adjoint au FH 116 A n'apporte qu'un médiocre résultat (obs. n° 22). Dans l'observation n° 26, le résultat est coté : nul, bien que le patient n'ait présenté ni douleurs ni hémorragies digestives pendant toute la durée du traitement alors que ce fut une hématomatose abondante qui motiva l'hospitalisation, ce qui témoigne d'une activité certaine du produit ; mais dès l'arrêt du traitement, douleurs et saignement réapparaissent ; l'absence de recul ne nous permet pas de juger de l'efficacité du traitement classique qui est alors entrepris. Nous inclinons à penser cependant que cette deuxième série thérapeutique n'aura guère plus de succès que la première, parce que cet ulcère relève très certainement de la chirurgie.

L'activité du FH 116 A, seul ou associé à d'autres produits, dans certains ulcères graves, mérite d'être soulignée, tel est le cas des observations n° 9, 17, 18 où une ou plusieurs hémorragies digestives ont émaillé l'évolution de la maladie. L'observation n° 18 est particulièrement intéressante par le fait qu'elle souligne l'activité de notre thérapeutique nouvelle comparativement au traitement polyvalent antérieurement appliqué sans succès.

Nous regrettons de ne pouvoir étayer nos conclusions de nombreux résultats de tubages gastriques car ceux-ci n'ont été pratiqués avec épreuve à l'histamine que dans, seulement, trois observations.

Dans l'observation n° 18, l'histaminogramme avant traitement était normal tandis que l'injection d'insuline déclenchait une hypersécrétion importante ; le résultat du traitement a été excellent, il n'a pas été, malheureusement, possible de confirmer ce résultat sur le plan biochimique par un deuxième tubage au cours ou après le traitement.

Dans l'observation n° 28, l'hypersécrétion considérable, avec les réserves que nous avons formulées à ce propos, l'hyperchlorhydrie de concentration et de débit ont été notablement diminuées après un mois de traitement.

Dans le cas n° 31, l'exploration a été faite trop près du début de la cure pour qu'on en puisse tirer un enseignement sur le pouvoir antisécrétoire du FH 116 A.

Au total, l'ulcère du bulbe duodénal, qu'il soit récent ou ancien, représente indiscutablement une excellente indication du FH 116 A dont l'action est le plus souvent brillante. Il est certain que ce médicament suffit habituellement à lui seul à faire céder une poussée douloureuse.

Dans certains cas très anciens et particulièrement douloureux, il semble intéressant d'associer au FH 116 A, protéinothérapie ou Oxyferriscorbone sodique, le produit expérimenté venant alors prendre dans le traitement traditionnel la place des poudres inertes et de la belladone ou de ses dérivés.

B - Ulcères gastriques (5 cas)

Le tableau suivant rend compte des résultats obtenus dans cette indication :

Résultat	Nombre
Très bon	2
Nul	2
Non coté	1
TOTAL	5

Deux très bons résultats ont été enregistrés : dans le cas n° 32, il s'agit d'une malade fragile atteinte d'une endocardite de Loeffler, hyposystolique et cortisonnée de longue date, et qui a présenté une complication de la corticothérapie sous la forme d'un énorme ulcère en bouchon de champagne au niveau de la grande courbure de l'estomac. Après un mois de traitement par le FH 116 A seul, la niche est à peine visible. Le traitement poursuivi par une association classique obtiendra la guérison définitive.

Dans le 2ème cas (obs. n° 36), le traitement médical a permis d'éviter une intervention chirurgicale dont le principe avait été admis. La comparaison entre l'effet du FH 116 A et celui du dibromuré d'atropine est nettement en faveur du premier.

Les 2 échecs (obs. n° 34 et 35) ont en commun une particularité : la poussée ulcéreuse se produit en l'absence de toute douleur, elle n'est reconnue que par l'examen radiologique de contrôle. Il est certain que quelque soit le traitement et malgré la bénignité de la niche gastrique, l'évolution clinique et l'évolution radiologique ne coïncident pas dans un certain nombre de cas, l'ulcère persistant ou récidivant en l'absence de douleur. Il est difficile sur une si courte série de juger de la fréquence de tels faits lorsqu'on utilise le FH 116 A ; nous nous contenterons donc de signaler ces 2 cas.

C - Cancers de l'estomac (2 cas)

Les échecs dans ces 2 observations n° 37 et 38 n'appellent guère de commentaires. Nous remarquons cependant que dans un cas (obs. n° 37), les douleurs ont été calmées en quelques jours sans que, bien entendu, la lésion ne se modifie notablement.

D - Gastrites, duodénites et troubles fonctionnels purs (15 cas)

Nous avons groupé dans ce chapitre des cas disparates, caractérisés par des troubles dyspeptiques comportant des douleurs généralement à type de brûlures, parfois à type de crampes, et pour lesquels l'examen radiologique soigneux, parfois répété, n'objective aucune anomalie ; il s'agissait alors de troubles fonctionnels purs, ou bien les radiographies ne montraient que des modifications du relief muqueux de l'estomac ou du duodénum. L'observation n° 39 est discutable

quant à son classement du fait d'un antécédent certain d'ulcère gastrique et d'une symptomatologie douloureuse très évocatrice d'une récurrence. Cependant, le fait que 2 examens radiologiques successifs n'aient pu permettre de visualiser de lésion typique, nous a conduit à classer ce cas avec les troubles fonctionnels.

Le tableau suivant rend compte des résultats enregistrés dans ce groupe :

Résultat	Nombre
Très bon	8)
	(11
Bon	3)
Médiocre	2)
	(4
Nul	2)
TOTAL	15

Le nombre important de très bons ou bons résultats met en valeur l'activité du FH 116 A dans ces troubles dys-peptiques mal caractérisés si fréquents et si volontiers rebelles aux diverses thérapeutiques proposées. Cependant ici encore, rien ne permet de prévoir l'activité du produit : il réussit là où d'autres traitements ont été sans effet (obs. n° 49), mais il peut n'obtenir aucun résultat là où un autre traitement connaît le succès (obs. n° 39, 47, 48).

Un seul de nos cas concerne des brûlures épigastriques au cours de corticothérapie (obs. n° 53) : le résultat a été rapide et excellent.

3 - Tolérance du FH 116 A

Nous avons apprécié la tolérance du FH 116 A d'après les données cliniques recueillies au cours des examens successifs et d'après les résultats des examens complémentaires pratiqués. Le bilan comprenait habituellement, rappelons-le, hémogramme, urée sanguine, glycémie, cholestérol, taux de prothrombine, glycosurie et protéinurie, sédiment urinaire et quelques fois bilans hépatiques ou rénaux plus complets.

La tolérance du FH 116 A nous a paru parfaite dans la quasi totalité des cas, que le produit ait été administré seul ou en association avec d'autres médicaments : dans un seul cas (obs. n° 31), le traitement a dû être abandonné du fait d'effets secondaires marqués.

A - Tolérance générale

Il n'a jamais été enregistré d'altérations de l'état général imputables au traitement. Aucun phénomène d'asthénie physique, intellectuelle ou génitale n'a été noté. Les courbes de poids des malades ont été, en cours de cure, habituellement ascendantes ou stationnaires.

Les traitements prolongés ont été, à cet égard, parfaitement supportés : il n'a jamais été constaté un trouble quelconque des grands métabolismes, en particulier du métabolisme hydrocarboné.

B - Tolérance digestive

Elle a généralement été excellente ; cependant, dans un cas (obs.n° 1), le malade s'est plaint de constipation et de brûlures anales ; la réduction de la posologie de 6 à 4 comprimés quotidiens a entraîné la disparition de ces effets indésirables.

Dans l'observation n° 31 qui concerne un malade atteint d'ulcères du duodénum, une posologie de 8 comprimés par jour a entraîné des phénomènes de ballonnement, de constipation avec insomnie, conduisant à l'abandon du FH 116 A. Ces faits sont restés isolés ; d'autres malades qui présentaient pourtant des antécédents colitiques (obs. n° 13 et 48) ont parfaitement toléré le traitement. Aucun phénomène d'intolérance gastrique n'a été noté, les malades n'ont jamais vu leurs troubles dyspeptiques aggravés par le FH 116 A : au pire, la maladie est restée inchangée.

L'effet atropinique de la Probanthine s'est rarement traduit par une sensation de sécheresse de la bouche, même à posologie élevée sauf lorsqu'au produit étaient associés d'autres atropiniques : cet effet secondaire qui témoigne d'une activité anti-sécrétoire importante est dans ces cas délibérément recherché.

C - Tolérance hépatique

Il n'a été noté aucun phénomène clinique pouvant évoquer une souffrance hépato-biliaire ; les examens biologiques n'ont jamais objectivé une quelconque altération des fonctions hépatiques.

Certains malades présentaient pourtant un état hépatique ou biliaire altéré : hépatite virale, distomatose biliaire, amibiase hépatique et intestinale dans le cas n° 48 ; éthylisme chronique dans le cas n° 21 ; sujet cholécystectomisé dans le cas n° 24 ; foie cardiaque et parasitaire dans le cas n° 32 ; aucun de ces patients n'a présenté de signes cliniques ou biologiques d'intolérance.

Il n'a été relevé aucune incidence sur le taux de prothrombine, même chez un malade anticoagulé par anti-vitamine K (obs. n° 11). Signalons, à ce propos, que le FH 116 A a été prescrit à des malades qui présentaient des antécédents d'hémorragies digestives (obs. n°9) ou qui venaient de saigner plus ou moins abondamment d'un ulcère (obs. n° 17, 18, 26, 30) : cette pratique nous a paru dépourvue de tout inconvénient et de tout danger.

D - Tolérance cardio-vasculaire

Nous n'avons remarqué aucun effet fâcheux sur la condition cardio-vasculaire ; fréquence cardiaque et tension artérielle ne se sont pas modifiées de façon significative au cours des traitements.

Administré à un artérioscléreux atteint d'artérite des membres inférieurs, anticoagulé au long cours (obs. n° 11), à un hypertendu traité par hypotenseurs (obs. n° 23), à un malade hypotensif (obs. n° 32), le FH 116 A a toujours été bien toléré, il n'a en particulier pas été enregistré d'accentuation de l'insuffisance cardiaque dans le cas n° 32.

E - Tolérance rénale et urinaire

Aucune incidence néfaste sur l'état rénal n'a été enregistrée. Les examens d'urine pratiqués chez de nombreux malades au décours d'un traitement ont toujours été normaux. Aucun trouble mictionnel n'a été noté pouvant faire suspecter une affection urologique induite par le traitement ; les malades pouvant présenter une affection prostatique ayant cependant été éliminés d'emblée de notre expérimentation.

F - Tolérance hématologique

Elle s'est révélée excellente également : ni anémie, ni leuconeutropénie, ni plaquettopénie n'ont jamais été reconnues.

G - Tolérance oculaire

Aucun malade n'a présenté d'accident oculaire au cours du traitement ; il a parfois été noté un trouble léger de l'accommodation lorsque le traitement était associé à d'autres atropiniques, mais la gêne est toujours restée légère même avec les posologies assez fortes que nous avons parfois utilisées.

Aucun des malades traités ne présentaient d'antécédents ou de signes de glaucome ; il n'a été déploré aucune complication de cet ordre.

H - Tolérance neurologique et cutanée

Il n'a jamais été constaté de trouble neurologique si ce n'est un cas d'insomnie (obs. n° 31), aucun trouble cutané n'a été relevé.

Au total, la tolérance du FH 116 A peut être qualifiée d'excellente.

IV - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Notre expérimentation portant sur 53 observations nous permet dans une certaine mesure de confirmer les indications et contre-indications que nous avons entrevues au dernier chapitre de la première partie de notre étude.

Les indications :

- Les ulcères du bulbe duodénal.
- Les gastro-duodénites médicamenteuses, allergiques ou avec hypersécrétion chlorhydropeptique, nous semblent être les indications majeures du FH 116 A.
- Les ulcères gastriques : le nombre limité de cas que nous avons étudiés ne nous permet pas de poser des conclusions formelles mais notre impression est néanmoins très favorable.
- Prévention des ulcères médicamenteux : il semble que le FH 116 A soit un excellent traitement de couverture digestive d'une corticothérapie prolongée ou à forte dose.
- Les troubles fonctionnels de type dyspepsique sans lésions radiologiques précises sont nettement améliorés par le FH 116 A.

Les contre-indications :

Il apparaît justifié de respecter les contre-indications classiques des anticholinergiques :

- Glaucome,
- Cardiopathies graves avec tachycardie,
- Hypertrophie de la prostate,

et celles, éventuelles, du 8116 CB, liées à son action anti-coagulante :

- Syndromes hémorragiques liés à un trouble de la coagulation.

D'après notre expérience, il semble que cette limitation ne doit pas être pointilleuse puisque l'utilisation du FH 116 A chez des malades d'âge mûr, chez des cardiopathes hyposystoliques, chez des biliaires et hépatiques, des anticoagulés au long cours par anti-vitamine K, des ulcéreux qui venaient de présenter de graves hémorragies digestives, ne s'est jamais soldée par une complication.

V - CONDUITE ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Posologie : Le FH 116 A doit, pour avoir le maximum d'efficacité et ce d'après les résultats de notre expérimentation, être administré quotidiennement à une dose de 4 à 8 comprimés, ce qui correspond à :

30 à 60 mg de Probanthine et

1 à 2 g de 8116 CB.

Que les prises médicamenteuses soient échelonnées tout au long de la journée ou réduites en nombre et placées avant les repas et au moment du coucher, l'activité du produit nous a semblé sensiblement identique ; ce dernier mode de prescription nous apparaît comme étant plus commode aussi, pensons-nous, doit-il être préféré.

Pour les malades ambulatoires, un des mérites incontestables du traitement est sa simplicité. Il a été particulièrement apprécié par certains de nos malades dont la profession implique de nombreux voyages, la fréquentation quasi quotidienne de restaurants ou cantines où il est psychologiquement désagréable d'absorber les laits ou bouillies médicamenteuses habituellement prescrits dans les affections gastro-duodénales.

Il est indiscutable que le FH 116 A comportant à la fois l'anticholinergique et l'antipeptique, présenté sous forme de comprimés, réalise un traitement complet et particulièrement commode.

Durée du traitement : Nous pensons que le traitement doit être administré pendant une période de 20 à 30 jours, bien que l'on observe en général une amélioration de la symptomatologie après un délai beaucoup plus bref.

Le FH 116 A peut être prescrit seul avec succès puisque, par exemple, sur les 8 cas d'ulcères bulbaires traités uniquement par le FH 116 A, les prescriptions hygiéno-diététiques habituelles étant respectées, nous avons eu 6 très bons résultats. Associé à la protéinothérapie ou à une thérapeutique à visée désinfiltrante telle que vitaminothérapie C parentérale ou Oxyferri-scorbone sodique, les résultats ont été intéressants, ces diverses thérapeutiques semblant se compléter, le FH 116 A remplaçant tel ou tel anti-ulcéreux classique qui se révélait inefficace jusqu'alors.

Surveillance du traitement : Etant donné l'excellence de la tolérance à tous points de vue et une fois les grandes contre-indications écartées, la surveillance biologique peut être assez réduite ; nous n'avons en effet jamais observé de grosses perturbations des constantes biologiques habituelles.

La surveillance clinique permet, à elle seule, de juger de l'efficacité ou au contraire de l'inefficacité du FH 116 A, la radiologie venant confirmer ces conclusions avec les réserves que nous avons déjà formulées lorsqu'il s'agit d'un ulcus bulbaire.

CONCLUSIONS

L'objet de notre étude a été d'étudier cliniquement l'association d'un anticholinergique déjà connu : le bromure de propanthéline avec un anti-peptique de la famille des polysaccharides soufrés : le 8116 CB. Cette association non encore commercialisée est appelée FH 116 A.

Après quelques généralités sur la maladie ulcéreuse et sur la gamme thérapeutique que nous avons à notre disposition, nous rapportons les résultats de l'expertise pharmacologique qui a montré la puissante action anticholinergique du bromure de propanthéline entraînant une diminution de volume de la sécrétion gastrique, jouant le rôle d'anti-acide et réduisant la motilité gastrique. De même, l'expertise pharmacologique du 8116 CB a démontré ses propriétés anti-ulcéreuses remarquables : il inhibe totalement l'apparition des ulcères gastriques après ligature du pylore chez le rat en état de jeûne ; il inhibe de façon importante l'apparition des ulcères cortisoniques et il présente in vivo et in vitro un effet inhibiteur de la protéolyse peptique ; aux doses utilisées ces deux corps se sont révélés totalement atoxiques, sans action tératogène ; il convient de signaler que l'expertise a montré que le 8116 CB présente une faible action anticoagulante. Cette dernière propriété aura été particulièrement surveillée au cours de nos 53 observations qui ont porté sur 31 cas d'ulcère du bulbe duodéal, 5 cas d'ulcère gastrique, 2 cas de cancer de l'estomac et 15 cas de gastro-duodénite et troubles fonctionnels sans substratum anatomique reconnu.

A la dose de 40 à 60 mg de propanthéline et 1,5 à 2 g de 8116 CB, soit 6 à 8 comprimés, nous avons obtenu avec le FH 116 A seul ou associé à d'autres produits un résultat très favorable dans 38 cas, soit 71 % des cas ; le résultat a été insuffisant ou nul dans 22 % des cas, compte tenu de l'échec du traitement dans les deux cas de cancer gastrique.

La tolérance, même en cure prolongée et à dose élevée, a généralement été très bonne tant sur le plan clinique que biologique, en particulier aucune action indésirable sur la coagulation sanguine n'a été notée.

Cette association d'un anticholinergique et d'un antipeptique nous a semblé particulièrement efficace et commode dans le traitement : des lésions majeures telles qu'ulcère du bulbe duodénal et ulcère gastrique ; des lésions mineures mais si fréquentes telles que les gastrites, duodénites et troubles fonctionnels sans cause organique décelable. Il paraît souhaitable par prudence de respecter les contre-indications des anticholinergiques et celles, éventuelles, du 8116 CB, liées à son action anticoagulante ; bien que nous l'ayons utilisé chez des sujets d'âge mûr, des cardiopathes hyposystoliques, chez des anticoagulés et des sujets ayant présenté des hémorragies digestives, le FH 116 A n'a entraîné aucune complication.

Les deux qualités : efficacité et tolérance excellente, jointes à la commodité de son administration et au large éventail de ses indications dans la pathologie gastro-duodénale, nous permettent de souligner le grand intérêt que présente le FH 116 A.

Vu, le Président de Thèse

Ch. DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté,
Pour le Doyen, l'Assesseur,
D. BARGETON

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

BRUNAUD.

Expertise pharmacologique, toxicologique et tératogène
du FH 116 A (non publié).

CLAISSE R. et DALAYEUN J.

Thérapeutiques médicamenteuses des ulcères gastro-duodénaux.
E.M.C. Thérapeutique

DEBRAY Ch., NADAL R. et JOURDE L.

Utilisation d'un ganglioplégique en radiologie digestive.
Archives des maladies de l'appareil digestif, Tome 44 n° 5.

DUBRASQUET, LAMBLING et BONFILS.

Modifications de la sécrétion gastrique par l'emploi prolongé
d'un polysaccharide sulfaté.

KARACADAG et KLOTZ.

Interprétation physiologique de la congélation gastrique
chez l'homme.

MARCUS R. (Bedlington) et WATT J. (Liverpool).

Action et répartition d'un polysaccharide sulfaté au niveau
de la muqueuse digestive.
Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition,
Volume n° 5 (1965).

PEYRONNET.

Le bromure de méthanthéline. Action sur l'appareil digestif.
Applications thérapeutiques.
Thèse Paris 1953.

SEARLE Rapport.

Long term SN-263 and Propanthelene bromide for prevention of recurrence in chronic duodenal ulcer (non publié).

SIBOULET J.

Un nouvel agent pharmacoradiologique : le bromure de méthanthéline.
Sa place en pathologie digestive.

Thèse Paris 1954.

SUN D.C.H.

A comparative study of various tablet preparations of SN-263 on gastric pepsin (non publié). Janvier 1965.

SUN D.C.H.

Effect of a synthetic sulfated polysaccharide (SN-263 Depepsen) on gastric peptic activity in humans.

Rapport Searle juillet-août 1965.

Pan American Medecine Association Meeting (avril 1965).

.../...

Investigations cliniques sur l'action d'un polysaccharide inhibant la protéolyse peptique dans l'ulcère gastro-duodéal.
Gastro-Enterologia (1961) Volume 96.

.../...

Traitement des ulcères duodénaux par les oestrogènes de synthèse.
Entretiens de Bichat (1948).

